

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant(s): CHO, et al.
Serial No.: Not assigned
Filed: August 28, 2003
Title: BLOOD SUGAR LEVEL MEASURING APPARATUS
Group: Not assigned

LETTER CLAIMING RIGHT OF PRIORITY

Mail Stop Patent Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

August 28, 2003

Sir:

Under the provisions of 35 USC 119 and 37 CFR 1.55, the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on Japanese Application No.(s) 2003-195455 filed July 11, 2003.

A certified copy of said Japanese Application is attached.

Respectfully submitted,

ANTONEZZI, TERRY, STOUT & KRAUS, LLP



Alan E. Schiavelli
Registration No. 32,087

AES/amr
Attachment
(703) 312-6600

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 7 月 1 1 日
Date of Application:

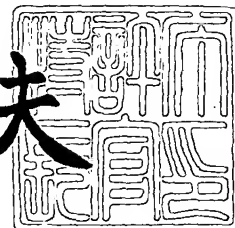
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 1 9 5 4 5 5
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 1 9 5 4 5 5]

出 願 人 株式会社日立製作所
Applicant(s):

2 0 0 3 年 8 月 1 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 6 6 5 6 2

【書類名】 特許願

【整理番号】 H03008351A

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61B 10/00

【発明者】

 【住所又は居所】 ドイツ連邦共和国 シュバルツ 5 8 2 3 9 コンラド
 ・ズース・ストラーセ 6

 【氏名】 チョウ・オクーキョング

【発明者】

 【住所又は居所】 ドイツ連邦共和国 シュバルツ 5 8 2 3 9 コンラド
 ・ズース・ストラーセ 6

 【氏名】 キム・ヨンーオク

【特許出願人】

 【識別番号】 000005108

 【氏名又は名称】 株式会社日立製作所

【代理人】

 【識別番号】 100075096

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 作田 康夫

 【電話番号】 03-3212-1111

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 013088

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 血糖値測定装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

体表面に由来する複数の温度を測定し、前記体表面からの熱放散に関する対流伝熱量と輻射伝熱量との算出に用いる情報を得る熱量測定部と、

血中酸素量に関する情報を得る酸素量測定部と、

前記複数の温度及び前記血中酸素量に各々対応するパラメータと血糖値との関係を記憶した記憶部と、

前記熱量測定部及び前記酸素量測定部から入力される複数の測定値を前記パラメータへ各々変換し、前記パラメータを前記記憶部に記憶した前記関係に適用して前記血糖値を演算する演算部と、

前記演算部によって算出された血糖値を表示する表示部とを備え、

前記酸素量測定部は、血流量に関する情報を得る血流量測定部と、前記血流量測定部への周囲からの熱移動を妨げる熱移動遮断手段とを有することを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 2】

前記血流量測定部は、体表面接触部と、前記体表面接触部に隣接する隣接温度検出器と前記体表面接触部から離れた位置の温度を検出する間接温度検出器と、前記体表面接触部と前記間接温度検出器とをつなげる熱伝導部材を有し、前記熱移動遮断手段は前記熱伝導部材への熱移動を妨げることを特徴とする請求項 1 に記載の血糖値測定装置。

【請求項 3】

前記血流量測定部を設置するための少なくとも 1 つの支柱部材をさらに有し、前記熱移動遮断手段は、前記熱伝導部材と前記支柱部材との間に設置される断熱材であって、前記断熱材の熱伝導率は前記支柱部材の熱伝導率よりも低いことを特徴とする請求項 1 に記載の血糖値測定装置。

【請求項 4】

前記断熱材は、繊維質材料、発泡材、または微小粉末層材のいずれかの性質を

有する材質で構成されることを特徴とする請求項 3 に記載の血糖値測定装置。

【請求項 5】

前記断熱材の熱伝導率は 0.0005 W/mK 程度から 0.02 W/mK 程度であることを特徴とする請求項 3 に記載の血糖値測定装置。

【請求項 6】

前記血流量測定部を設置するための少なくとも 1 つの支柱部材をさらに有し、前記熱移動遮断手段は、前記熱伝導部材と隣接し、前記熱伝導部材に隣接する部位での径が前記支柱部材の最大径よりも小さく形成された、前記支柱部材の端部であることを特徴とする請求項 1 に記載の血糖値測定装置。

【請求項 7】

前記端部は前記熱伝導部材へ点接触により接触することを特徴とする請求項 6 に記載の血糖値測定装置。

【請求項 8】

前記端部は前記熱伝導部材へ線接触により接触することを特徴とする請求項 6 に記載の血糖値測定装置。

【請求項 9】

前記血流量測定部を設置するための少なくとも 1 つの支柱部材をさらに有し、前記熱移動遮断手段は、前記支柱部材から突出する連結部分と、前記連結部分とつながりかつ前記熱伝導部材を保持する保持部分とであることを特徴とする請求項 1 に記載の血糖値測定装置。

【請求項 10】

前記酸素量測定部は、血中のヘモグロビン濃度、ヘモグロビン酸素飽和度を得る光学測定部とをさらに有することを特徴とする請求項 1 に記載の血糖値測定装置。

【請求項 11】

前記光学測定部は、少なくとも 2 つの異なる波長の光を発生する光源と、前記光源からの出射光を体表面に照射するための光学系と、前記体表面へ照射した後の光を検出する光検出器とを有することを特徴とする請求項 10 に記載の血糖値測定装置。

【請求項 1 2】

前記熱量測定部は、環境温度を測定する環境温度検出器と前記体表面からの輻射熱を測定する輻射温度検出器とを有することを特徴とする請求項 1 に記載の血糖値測定装置。

【請求項 1 3】

体表面から複数の温度を測定する温度測定部と、

前記温度測定部での測定結果を用いて血流量に関する情報を得る血流量測定部と、

前記血流量測定部での測定結果を用いて血中酸素量を求める酸素量測定部と、

前記複数の温度、前記血中酸素量、及び前記血流量に各々対応するパラメータと、血糖値との関係を記憶した記憶部と、

前記温度測定部、前記血流量測定部及び前記酸素量測定部から入力される測定値を前記パラメータに変換し、前記パラメータを前記記憶部に記憶した前記関係に適用して血糖値を演算する演算部と、

前記演算部によって演算された血糖値を表示する表示部とを備え、

前記血流量測定部は、前記血流量測定部への周囲からの熱移動を妨げる熱移動遮断手段を有することを特徴とする無侵襲血糖値測定装置。

【請求項 1 4】

環境温度を測定する環境温度測定器と、

体表面が接触する体表面接触部と、

前記体表面からの輻射熱を測定する輻射熱検出器と、

前記体表面接触部に接して設けられる熱伝導部材と、

前記熱伝導部材に接して設置される断熱材と、

前記体表面接触部に接する前記熱伝導部材の開口端を覆う接触部品と、

前記接触部品の温度を検出する隣接温度検出器と、

前記熱伝導部材に隣接しかつ前記体表面接触部から離れた位置に設けられ、前記体表面接触部から離れた位置で温度を検出する間接温度検出器と、

前記体表面接触部に向けて少なくとも 2 つの異なる波長の光を照射する光源と、

前記体表面へ照射した後の光を検出する光検出器と、

前記隣接温度検出器、前記間接温度検出器、前記環境温度測定器、前記輻射熱検出器及び前記光検出器各々の出力を各々パラメータに変換する変換部と、前記パラメータと血糖値との関係を記憶した記憶部と、

前記各々の出力を用いて、前記記憶部に記憶された前記関係に適用して前記血糖値を算出する演算部と、

前記演算部から出力される血糖値を表示する表示部とを備えることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 15】

前記熱伝導部材を設置するための少なくとも 1 つの支柱部材をさらに有し、前記断熱材は前記支柱部材の熱伝導率よりも低い熱伝導率を有することを特徴とする請求項 14 に記載の血糖測定装置。

【請求項 16】

前記熱伝導部材を設置するための少なくとも 1 つの支柱部材をさらに有し、前記断熱材は前記熱伝導部材と前記支柱部材との間に設置されることを特徴とする請求項 14 に記載の血糖測定装置。

【請求項 17】

環境温度を測定する環境温度測定器と、

体表面が接触する体表面接触部と、

前記体表面からの輻射熱を測定する輻射熱検出器と、

前記体表面接触部に接して設けられる熱伝導部材と、

前記熱伝導部材を支持し、前記熱伝導部材に隣接する部位での径が前記支柱部材の最大径よりも小さく形成された支柱部材と、

前記体表面接触部に接する前記熱伝導部材の開口端を覆う接触部品と、

前記接触部品の温度を検出する隣接温度検出器と、

前記熱伝導部材に隣接しかつ前記体表面接触部から離れた位置に設けられ、前記体表面接触部から離れた位置で温度を検出する間接温度検出器と、

前記体表面接触部に向けて少なくとも 2 つの異なる波長の光を照射する光源と、

前記体表面へ照射した後の光を検出する光検出器と、

前記隣接温度検出器、前記間接温度検出器、前記環境温度測定器、前記輻射熱検出器及び前記光検出器各々の出力を各々パラメータに変換する変換部と、前記パラメータと血糖値との関係を記憶した記憶部と、

前記各々の出力を用いて、前記記憶部に記憶された前記関係に適用して前記血糖値を算出する演算部と、

前記演算部から出力される血糖値を表示する表示部とを備えることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 18】

前記端部の前記熱伝導部材に隣接する部位での径は、前記支柱部材の他の径よりも小さいことを特徴とする請求項 17 に記載の血糖値測定装置。

【請求項 19】

前記端部は、前記熱伝導部材と線状接触面において接触することを特徴とする請求項 17 に記載の血糖値測定装置。

【請求項 20】

前記端部は、前記熱伝導部材と点状接触面において接触ことを特徴とする請求項 17 に記載の血糖値測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、採血せずに生体中のグルコース濃度を測定する無侵襲血糖値測定方法及び装置に関する。

【0002】

【従来の技術】

Hilsonらは、糖尿病患者にグルコースを静脈注射すると、その後に顔面及び舌下温度が変化することを報告している（非特許文献1）。Scottらは、糖尿病患者と体温調節の問題を論じている（非特許文献2）。これらの研究知見に基づき、Choらは、採血を伴わずに、温度測定によって血中グルコース濃度を求める方法及び装置を提案している（特許文献1，2）。

【0003】

また、採血を伴わないグルコース濃度の算出に関してはさらに様々な試みがなされている。例えば、測定部位へ3つの波長の近赤外光を照射して透過光強度を検出するとともに生体温度を検出し、吸光度の2次微分値の代表値を求め、予め定めた基準温度からの生体温度のずれに対応して上記代表値を補正し、補正された代表値に相当する血糖濃度を求める方法が提案されている（特許文献3）。また、測定部位において生体温度をモニタしながら加熱もしくは冷却を行い、温度が変化する瞬間に光照射に基づく減光度を測定して、減光度の温度依存性の原因となっているグルコース濃度を測定する装置が提供されている（特許文献4）。また、参照光と試料に照射した後の透過光との出力比を取り、出力比の対数と生体の温度との1次式からグルコース濃度を算出する装置が報告されている（特許文献5）。

【非特許文献1】

Diabete & Metabolisme, "Facial and sublingual temperature changes following intravenous glucose injection in diabetics" by R.M. Hilson and T.D. R. Hockaday, 1982, 8, 15-19

【非特許文献2】

Can. J. Physiol. Pharmacol., "Diabetes mellitus and thermoregulation", by A.R. Scott, T. Bennett, I.A. MacDonald, 1987, 65, 1365-1376

【特許文献1】

米国特許第5, 924, 996号公報

【特許文献2】

米国特許第5, 795, 305号公報

【特許文献3】

特開2000-258343号公報

【特許文献4】

特開平10-33512号公報

【特許文献5】

特開平10-108857号公報

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

血液中のグルコース（血糖）は細胞内でグルコース酸化反応に使われ、生体の維持に必要なエネルギーを産生する。特に基礎代謝の状態においては、産生されたエネルギーの大部分は体温を維持するための熱エネルギーとなるのであるから、血中グルコース濃度と体温との間には何らかの関係があることは予想されるところではある。しかし、病気による発熱を考えれば明らかなように、体温は血中グルコース濃度以外の要因によっても変動する。

【0005】

従来、採血を伴わずに温度測定によって血中グルコース濃度を求める方法が提案されてはいたが、十分な精度を有するものとは言い難かった。

【0006】

本発明は、被験者の温度データをもとに採血を伴わずに高精度で血中グルコース濃度を求める方法及び装置を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】

血糖は、血管系、特に毛細血管によって全身の細胞に供給されている。ヒトの体内には複雑な代謝経路が存在するが、グルコース酸化は、根源的には血糖と酸素が反応し、水と二酸化酸素とエネルギーを産生する反応である。ここでいう酸素とは血液から細胞へ供給される酸素であり、酸素供給量は血液中のヘモグロビン濃度と、ヘモグロビン酸素飽和度と、血流量によって決まる。一方、グルコース酸化によって体内で産生した熱は、対流、熱輻射、伝導等の形で体から奪われる。我々は、体温は体内でのグルコース燃焼によるエネルギー産生量、すなわち熱産生とこれら熱放散のバランスによって決まると考え、次のようなモデルを考えた。

- (1) 熱産生量と熱放散量とは同等視される。
- (2) 熱産生量は、血中グルコース濃度と酸素供給量の関数である。
- (3) 酸素供給量は、血中ヘモグロビン濃度と、血中ヘモグロビン酸素飽和度と、毛細血管内の血流量によって決まる。

(4) 熱放散量は、主に熱対流と熱輻射とによって決まる。

【0008】

このモデルに従い、体表を熱測定し、同時に血液中の酸素濃度に関するパラメータ及び血流量に関するパラメータを測定し、これらの測定結果を用いて血糖値を高精度に求めることができることを見出し、本発明を完成した。一例として、上記パラメータを求めるための測定は、ヒトの体の一部、例えば指先を測定対象として行うことができる。対流と輻射に関するパラメータは指先を熱測定することにより求めることができる。血中ヘモグロビン濃度および血中ヘモグロビン酸素飽和度に関するパラメータは、血液中のヘモグロビンを分光学的に測定し、酸素と結合しているヘモグロビンと結合していないヘモグロビンの比率により求めることができる。血流量に関するパラメータは、皮膚からの熱移動量を測定することにより求めることができる。

【0009】

熱測定にあたっては、周辺環境の温度等さまざまな要因の影響を受けることが考えられ、これらを克服して十分な精度を有することが必要となる。

【0010】

また、熱源に接触して温度が変化する、熱測定のための測定部位は、熱容量等の物性的性質が明らかな物質で構成され、その周辺構成の形状が把握されており、熱源以外からの熱的影響を極力排除する構成を有していなくてはならない。つまり、熱測定のための測定部位は、その周辺構成から熱的影響を受けないように設置されるべく、周辺構成から熱的に絶縁される必要がある。

【0011】

本発明による血糖値測定装置は、一例として、体表面に由来する複数の温度を測定し、体表面からの熱放散に関する対流伝熱量と輻射伝熱量との算出に用いる情報を得る熱量測定部と、血中酸素量に関する情報を得る酸素量測定部と、複数の温度及び血中酸素量に各々対応するパラメータと血糖値との関係を記憶した記憶部と、熱量測定部及び酸素量測定部から入力される複数の測定値をパラメータへ各々変換し、パラメータを記憶部に記憶した関係に適用して血糖値を演算する演算部と、演算部によって算出された血糖値を表示する表示部とを備え、酸素量

測定部は、血流量に関する情報を得る血流量測定部と、血流量測定部への周囲からの熱移動を妨げる熱移動遮断手段とを有することを特徴とする。

【0012】

本発明による血糖値測定装置の他の構成例では、体表面から複数の温度を測定する温度測定部と、温度測定部での測定結果を用いて血流量に関する情報を得る血流量測定部と、血流量測定部での測定結果を用いて血中酸素量を求める酸素量測定部と、複数の温度、血中酸素量、及び血流量に各々対応するパラメータと、血糖値との関係を記憶した記憶部と、温度測定部、血流量測定部及び酸素量測定部から入力される測定値をパラメータに変換し、パラメータを記憶部に記憶した関係に適用して血糖値を演算する演算部と、演算部によって演算された血糖値を表示する表示部とを備え、血流量測定部は、血流量測定部への周囲からの熱移動を妨げる熱移動遮断手段を有することを特徴とする。

【0013】

本発明による血糖値測定装置の他の構成例では、環境温度を測定する環境温度測定器と、体表面が接触する体表面接触部と、体表面からの輻射熱を測定する輻射熱検出器と、体表面接触部に接して設けられる熱伝導部材と、熱伝導部材に接して設置される断熱材と、体表面接触部に接する熱伝導部材の開口端を覆う接触部品と、接触部品の温度を検出する隣接温度検出器と、熱伝導部材に隣接しかつ体表面接触部から離れた位置に設けられ、体表面接触部から離れた位置で温度を検出する間接温度検出器と、体表面接触部に向けて少なくとも2つの異なる波長の光を照射する光源と、体表面へ照射した後の光を検出する光検出器と、隣接温度検出器、間接温度検出器、環境温度測定器、輻射熱検出器及び光検出器各々の出力を各々パラメータに変換する変換部と、パラメータと血糖値との関係を記憶した記憶部と、各々の出力を用いて、記憶部に記憶された関係に適用して血糖値を算出する演算部と、演算部から出力される血糖値を表示する表示部とを備え、前記血流量測定部は、前記血流量測定部への周囲からの熱移動を妨げる熱移動遮断手段を有することを特徴とする。

【0014】

これらの装置において、熱移動遮断手段は、断熱材や血流量測定部を設置する

ための支柱部材の端部などの、断熱構造または熱伝導率を低減するための構造を指す。

【0015】

本発明による血糖値測定装置の他の構成例では、環境温度を測定する環境温度測定器と、体表面が接触する体表面接触部と、体表面からの輻射熱を測定する輻射熱検出器と、体表面接触部に接して設けられる熱伝導部材と、熱伝送部材を支持し、熱伝導部材に隣接する部位での径が支柱部材の最大径よりも小さく形成された支柱部材と、体表面接触部に接する熱伝導部材の開口端を覆う接触部品と、接触部品の温度を検出する隣接温度検出器と、熱伝導部材に隣接しかつ体表面接触部から離れた位置に設けられ、体表面接触部から離れた位置で温度を検出する間接温度検出器と、体表面接触部に向けて少なくとも2つの異なる波長の光を照射する光源と、体表面へ照射した後の光を検出する光検出器と、隣接温度検出器、間接温度検出器、環境温度測定器、輻射熱検出器及び光検出器各々の出力を各々パラメータに変換する変換部と、パラメータと血糖値との関係を記憶した記憶部と、各々の出力を用いて、記憶部に記憶された関係に適用して血糖値を算出する演算部と、演算部から出力される血糖値を表示する表示部とを備えることを特徴とする。

【0016】

さらに、本発明による血糖値測定装置の他の構成例では、体表面が接触する接触部品と、接触部品に接して設けられる熱伝導部材と、熱伝導部材に隣接しかつ体表面接触部から離れた位置に設けられ、体表面接触部から離れた位置の温度を検出する間接温度検出器からなる熱移動量測定部を、血糖測定装置を構成する他の部分と熱的に絶縁するか、熱移動量測定部と血糖測定装置を構成する他の部分との間の熱伝導率が低くなるような構成としている。

【0017】

本発明によると、無侵襲測定でありながら従来の侵襲法と変わらない精度で血糖値を求めることが可能になる。

【0018】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照して本発明の実施の形態を説明する。

最初に、前記モデルの具体化について説明する。熱放散量について考えると、その主要な要因である対流熱伝達は、環境温度（室温）と体表温の間の温度差が関係し、他の主要な要因である輻射による熱放散量はシュテファン・ボルツマンの法則より体表温の 4 乗に比例する。従って、人体からの熱放散量には、室温と体表温が関係していることが分かる。一方、熱産生量に関係するもう一つの要因である酸素供給量は、ヘモグロビン濃度と、ヘモグロビン酸素飽和度と、血流量の積として表される。

【0019】

ここで、ヘモグロビン濃度は、酸素結合型ヘモグロビンと還元（脱酸素）型ヘモグロビンのモル吸光係数が等しくなる波長（等吸光波長）の吸光度より測定できる。ヘモグロビン酸素飽和度は、上記の等吸光波長の吸光度と、酸素結合型ヘモグロビンと還元（脱酸素）型ヘモグロビンのモル吸光係数の比が既知の最低限他の 1 波長の吸光度を測定し、連立方程式を解くことにより測定できる。すなわち、ヘモグロビン濃度と、ヘモグロビン酸素飽和度は、最低 2 波長の吸光度測定によって得ることができる。

【0020】

残るのは血液の流量である。血流量は種々の方法で測定することが可能であるが、その測定方法の一例について以下に説明する。

【0021】

図 1 は、ある程度の熱容量を有する固体ブロックを体表面に一定時間接触してから離れたときの、体表面からブロックへの熱移動を説明するモデル図である。ブロックの材質はプラスチック等の樹脂、例えば塩化ビニルとすることができる。ここでは、ブロックの体表面と接触した部分の温度 T_1 の時間変化と、ブロック上の体表面から離れた位置における温度 T_2 の時間変化に着目する。血流量は主に温度 T_2 （ブロック上の空間的に離れた点の温度）の時間変化を追跡することで推定することができる。以下に詳細を説明する。

【0022】

ブロックが体表面と接触する前には、ブロックの 2 点の温度 T_1 、 T_2 は室温

T_r に等しい。体表温 T_s が室温 T_r より高い場合、ブロックが体表面と接触すると、温度 T_1 は皮膚からの熱移動によって速やかに上昇し、体表面温度 T_s に近づく。一方、温度 T_2 は、ブロック内を伝導してきた熱がブロック表面から放熱されるため、 T_1 よりも減衰され、かつ穏やかに上昇する。温度 T_1 、 T_2 の時間変化は、体表面からブロックへの熱移動量に依存する。体表面からブロックへの熱移動量は、皮膚下を流れる毛細血管中の血流量に依存する。毛細血管を熱交換器とみなせば、毛細血管から周囲の細胞組織への熱伝達係数は、血流量の関数として与えられる。従って、温度 T_1 、 T_2 の時間変化を追跡することによって、体表面からブロックへの熱移動量を測定すれば、毛細血管から細胞組織への熱伝達量、血流量を推定することが出来る。

【0023】

物質内での温度分布と熱量の関係は、フーリエの法則により下記の式で与えられる

$$q = -\lambda (\delta T / \delta n)$$

ここで、 q (単位は W/m^2) は、熱流束であり、単位時間あたりに単位断面積内を通過する熱量を表す。 λ (単位は W/mK) は、物質の熱伝導率、 T (単位は K) は、物質の表面または内部の温度、 n は、熱流束を求めようとする方向の座標である。

【0024】

上記式で与えられるフーリエの法則は、物質内部に温度分布がある場合には、熱の流れは、温度分布の方向に沿って、つまり物質内部の等温度線に垂直に、温度の高い方から低いほうへと発生するということを示している。また、ある物質内部の2点間に発生する熱流束の量は、その2点間の温度差に比例することを示している。そして、その比例係数を熱伝導率 (単位は W/mK) として定義するものである。

従って、物質の熱伝導率などの熱伝導率などの物性値、また体積 V (単位は m^3)、表面積 F (単位は m^2) などの形状が明らかであれば、その物質内部 (表面) での温度分布を調べると、その温度測定結果と物質の熱伝導率から熱流束を算出できることが明らかである。

さらに、流れの方向に対する物質の断面積が明らかならば、上記算出された熱流

束に対して該物質の断面積を乗じることで、単位時間あたりに物質に流れ込む（または、流れ出る）熱量を知ることが可能である。また、該熱量に対して物質と熱源が接触している時間を乗じることで、物質が熱源に接触していた間に熱源から物質に移動してきた全熱量が算出できる。

【0025】

しかし、熱源から、それに接触した物質に対して供給される熱は、当該物質内部での熱伝導により温度分布を形成する成分のほかに、当該物質表面からの放熱（輻射）で失われる成分がある。これは、熱源から供給された全熱量を推定する上で無視できない要因である。

【0026】

この輻射で失われる熱量（輻射(radiation)の熱流束： q_r （単位は W/m^2 ））は、物質の熱伝導率、密度 ρ （単位は kg/m^3 ）、比熱 c （単位は J/kgK ）、体積 V （単位は m^3 ）、表面積 F （単位は m^2 ）等が明らかであるとき、環境温度（室温、 T_r で示す）とともに熱源に接触した物質の温度の対時間変化を求めることで、下記式の通り算出可能である。ここでは、簡単のため一次元座標系で説明する。

【0027】

熱源と接している点を原点に採り、該原点から x だけ離れた位置に測定点を設ける。該測定点での測定値を $T(K)$ とする。該測定点に当たる物質表面から輻射により放出される熱量（単位は W/m^2 ）は、以下のステファン・ボルツマンの式から与えられる。

【0028】

$$q_r = \epsilon \sigma (T^4 - T_r^4) = \alpha (\partial^2 T / \partial x^2) \rho c V / F - (\partial T / \partial t) \rho c V / F$$

ϵ は放射率、 σ はステファン・ボルツマン定数である。 T 、 t 、 x は各々測定温度、時間、1次元座標における座標である。右辺 α は温度伝導率（単位は m^2/s ）である。測定から得られる温度の位置による2次微分と温度伝導率（物性値）の積（右辺第一項）は物質内での熱伝導により供給されたすべての熱量が測定点 x に到達し、温度分布を形成したと過程した場合の熱流束を表す。それに対して右辺第二項は、実際の測定時間変化（測定温度の時間微分）から得られた熱流束である。この差分が輻射により物質外部に放出された熱流束になる。

【0029】

上記示したとおり、既知の物性値を持つ物質の温度分布と温度時間変化を測定することで、その物質に接触する熱源から移動移動するの熱量 Q_{total} (W)の算出が可能である。つまり、熱源から移動移動するの熱量 Q_{total} (単位はW)は、上記フーリエの法則とステファン・ボルツマンの式とのそれぞれから得られる熱流束に物質の断面積(熱源との接触部分の面積)を乗じて次式の通りとなる。

【0030】

$$Q_{total} = \{q + q_r\} F$$

以下に本算出方法の概要を温度計測波形を示して説明する。

【0031】

図2は、ブロックにおける体表面と接触した部分の温度 T_1 、および体表面接触位置から離れたブロック上の位置の温度 T_2 の測定値の時間変化を示す図である。ブロックを体表面に接触させると T_1 測定値は速やかに立ち上がり、離すと緩やかに立ち下がる。

【0032】

図3には輻射温度検出器によって測定した温度 T_3 の測定値の時間変化を示す。温度 T_3 としては体表面からの輻射による温度を測定するので、他のセンサよりも温度変化に対して敏感に反応する。輻射熱は電磁波として伝播するものであるから、瞬時に温度変化を伝えることができるものである。そこで、例えば、後述する図7に示すように、輻射温度検出器を体表面からの輻射熱を検出するべくブロックと体表面接触位置の近傍に設定すれば、温度 T_3 の変化からブロックと体表面との接触開始時刻 t_{start} および接触終了時刻 t_{end} を検出することができる。例えば、図3に示すように温度しきい値を設定し、温度しきい値を超えたときを接触開始時刻 t_{start} 、温度しきい値から下がったときを接触終了時刻 t_{end} とする。温度しきい値は、例えば32℃等の温度に設定する。

【0033】

つづいて、時刻 t_{start} と時刻 t_{end} の間の T_1 測定値をS字曲線、例えばロジスティック曲線で近似する。ロジスティック曲線は温度を T 、時刻を t として、下記の式で表される。

【0034】

【数1】

$$T = \frac{b}{1 + c \times \exp(-a \times t)} + d \quad (\text{数1})$$

【0035】

非線形最小二乗法により係数 a, b, c, d を求めることで測定値を近似することができる。求めた近似式に対して、 T を時刻 t_{start} から時刻 t_{end} で積分した値を S_1 とする。

【0036】

同様にして、 T_2 測定値から積分値 S_2 を算出する。このとき、 $(S_1 - S_2)$ が小さいほど、指表面から T_2 の位置への熱移動量が大きいことを意味する。また、 $(S_1 - S_2)$ は指接触時間 $t_{\text{CONT}} (= t_{\text{end}} - t_{\text{start}})$ が長いほど大きくなる。そこで、 a_5 を比例係数として、 $a_5 / (t_{\text{CONT}} \times (S_1 - S_2))$ を血流量を示唆するパラメータ X_5 とする。

【0037】

以上の説明から、前記モデルによって血中グルコース濃度を求めるために必要な測定量は、室温（環境温度）、体表面温度、体表面に接触されるブロックの温度変化、体表面からの輻射による温度及び最低限2波長の吸光度であることが分かる。

【0038】

図4は、各種センサによる測定値と、それから導出されるパラメータとの関係を図示した説明図である。体表面と接触するブロックを用意し、その2箇所を設置した2個の温度センサによって2種類の温度 T_1 と T_2 の時間変化を測定する。別途、体表面の輻射温度 T_3 と室温 T_4 を測定する。また、ヘモグロビンの吸収に関係する少なくとも2種類の波長で吸光度 A_1, A_2 を測定する。温度 T_1, T_2, T_3, T_4 から血流量に関するパラメータが得られる。温度 T_3 から輻射伝熱量に関するパラメータが得られ、温度 T_3 と温度 T_4 から対流伝熱量に関

するパラメータが得られる。また吸光度 A_1 からヘモグロビン濃度に関するパラメータが得られ、吸光度 A_1 と A_2 からヘモグロビン酸素飽和度に関するパラメータが得られる。

【0039】

次に、本発明の原理に従って無侵襲血糖値測定を実現する具体的な装置構成について説明する。

【0040】

図5は、本発明による無侵襲血糖値測定装置の上面図である。この装置では、体表面として指先の腹の皮膚を使うが、他の体表面を使うことも可能である。

【0041】

装置上面には、操作部11、測定対象となる指が置かれる測定部12、測定結果の表示、装置の状態や測定値などを表示する表示部13が設けられている。操作部11には、装置の操作を行うための4個の押しボタン11a～11dが配置されている。測定部12にはカバー14が設けられ、カバー14を開けると（図はカバーを開けた状態を示す）、楕円型の周縁を持つ指置き部15がある。指置き部15の中には、輻射温度センサ部の開口端16と接触温度センサ部17と光学センサ部18がある。

【0042】

図6に、装置の操作手順を示す。操作部のボタンを押し装置の電源を入れると、液晶表示器に「ウォーミングアップ」が表示され、装置内の電子回路がウォーミングアップされる。同時に、チェックプログラムが作動し、電子回路を自動的にチェックする。「ウォーミングアップ」が終了すると、液晶表示部に「指を置いてください」と表示される。指置き部に指を置くと、液晶表示部にカウントダウンが表示される。カウントダウンが終了すると、液晶表示部に「指を離してください」と表示される。指置き部から指を離すと、液晶表示部に「データ処理中」が表示される。その後、液晶表示部に血糖値が表示される。この時点で、表示された血糖値は、日時・時間とともにICカードに記憶される。表示された血糖値を読み取ったら、操作部のボタンを押す。装置は、約1分後に次の測定を待つ「指を置いてください」が液晶表示部に表示された状態になる。

【0043】

図7は測定部の詳細を示す図であり、(a)は上面図、(b)はそのXX断面図、(c)はそのYY断面図である。

【0044】

最初に、本発明の無侵襲血糖値測定装置による温度測定について説明する。被検部（指の腹）が接触する部分には熱伝導率の高い材料、例えば金でできた薄いプレート21が配置され、そのプレート21に熱的に接続されたプレート21より熱伝導率の低い材料、例えばポリ塩化ビニルからなる棒状の熱伝導部材22が装置内部に伸びている。温度センサとしては、プレート21の温度を測定し、被検部に対して隣接的な温度検出器であるサーミスタ23と、プレート21から一定距離だけ離れた熱伝導部材の部分の温度を測定し、被検部に対して間接的な温度検出器であるサーミスタ24とが設けられている。プレート21、熱伝導部材22、サーミスタ23、サーミスタ24とにより、熱移動量測定部を形成する。上記で説明したとおり、本発明に係わる測定の方法では熱量の算出過程において、測定対象となる指が置かれる測定部における温度測定対象たる接触部品の物性的性質、および接触部品の周辺構成の形状等が明確であることが重要である。また、指などの熱源から供給される熱は、接触部品（具体的にはプレート21）と熱伝導部材22の内部の温度分布の形成に使われるものと、輻射熱として接触部品から失われるもの以外にも、外部へ放出されて消費されるものがある。また、熱源以外、すなわち測定対象以外から供給されてしまう可能性がある。その際には、測定されるべき熱量が測定されなかったり、または測定すべきでない熱量をも測定してしまったりして、測定誤差が発生し、最終的な血中グルコース濃度の値にも誤差を生じてしまう可能性がある。

【0045】

そのために、熱源に接触し熱の授受を行い、その温度が計測される熱移動測定部を血糖測定装置を構成する他の部分と熱に関して絶縁するか、熱移動量測定部と血糖測定装置の他の構成部分との間の熱伝導を抑制し、熱伝導率が低くなるような構成とする。その結果として、発生する測定誤差を低減し、血中グルコース濃度の算出精度の向上を図っている。この構成に加え、さらに、プレート21に

は金又は金と同様に高い熱伝導率を有する金属を用いて、またサーミスタ 2 3、サーミスタ 2 4 は熱伝導部材 2 2 に対して熱伝導率の高い接着材などを用いて接続するか、もしくは熱伝導部材 2 2 に対して埋め込むなどの構造をとることで熱的結合を強くする構成としている。

【0046】

図 10 に、(a)測定部の詳細の図と、(b)そのうち熱移動量測定部の周辺構成 3 7 の詳細を拡大して説明する図を示す。この図 10 (b) に示すとおり、熱移動量測定部は、棒状（ここでは例えば丸棒とする）の熱伝導部材 2 2 にプレート 2 1、サーミスタ 2 3、サーミスタ 2 4 を取り付け、前記の熱伝導部材 2 2 を前記血糖測定装置を構成する支柱部分 3 6 に接触させて取り付ける構造となっている。

【0047】

図 11 は、図 10 (b) に示した熱移動量測定部に、断熱構造・熱伝導率を低減するための構造を適用した例を示している。この例は、丸棒状の熱伝導部材 2 2 に対し断熱材 3 8 を同心円状に配置し、断熱材を介して支柱部分 3 6 に取り付けた例である。ここで使用する断熱材としては、内部に空間を形成するような繊維質材料や発泡材、微小粉末層材などを用いることができる。繊維質材料の場合には、石綿、グラスウール等や同等の繊維質の性質を有するものを用いることができ、その際の熱伝導率は 0.0005 W/mK 程度から 0.002 W/mK 程度とすることができる。また発泡材の場合には、ポリウレタン、ポリスチレン等や同等の発泡材の性質を有するものを用いることができ、その際の熱伝導率は 0.005 W/mK 程度から 0.02 W/mK 程度とすることができる。また微小粉末層材の場合には、パーライト、シリカエアロゲル等や同等の微小粉末層材の性質を有するものを用いることができ、その際の熱伝導率は 0.0005 W/mK 程度から 0.009 W/mK 程度とすることができる。すなわち、断熱材として用いる材質は、熱伝導率が 0.0005 W/mK 程度から 0.02 W/mK 程度の範囲にあるものが望ましい。空気の熱伝導率が 0.025 W/mK 程度であること、断熱材で置き換えられる部分以外であって各種検出器などを除いた装置骨格部分の材質について例えばプラスチックなど樹脂系を用いた場合に熱伝導率が数百 mW/mK となることと比較して、この

ような断熱材を用いた部分は、大幅な熱伝導率の低下を実現できる。その結果として、熱伝導部材 2 2 と支柱部分 3 6 との間の熱の交換を大幅に低減できる。断熱材が実際に接するのは、熱伝導部材 2 2 と支柱部分 3 6 であるが、このいずれよりも熱伝導率が低い断熱材を用いることとする。

【0048】

上記では、断熱材を一部に挿入する構成を示したが、図18に示すように、支柱部分 3 6 及び熱伝導部材 2 2 を囲んで位置する上部支柱部材 4 3 や下部支柱部材 4 4 の少なくとも一部を断熱性を有する材料で形成し、それに対して熱伝導部材 2 2 を取り付ける形状も可能である。図 1 8 は、(a)測定部の詳細の図と、(b)そのうち熱移動量測定部を含む熱移動量測定部周辺部 4 2 の詳細の一例を拡大して説明する図と、(c) 熱移動量測定部を含む熱移動量測定部周辺部 4 2 の詳細のほかの一例を拡大して説明する図を示し、断熱材で形成される部分を黒色で示している。ここでも断熱材についての性質は上記と同様である。図18 (b) では上部支柱部材 4 3、支柱部分 3 6 および下部支柱部材 4 4 の全てが断熱材で形成されているのに対し、図18 (c)では上部支柱部材 4 3 と支柱部分 3 6 が断熱材で形成されている。この他、熱伝導部材 2 2 の側面部を断熱材で覆うことも可能である。これらの構成をとることにより、図11の構成と同様、熱伝導部材 2 2 から、熱伝導部材 2 2 に対して断熱材部分を介して隣接する装置の他の構成部分への熱交換を、大幅に低減することができる。

【0049】

先に示したとおり、物質間、または物質内部で移動する全熱量は、温度差と熱伝導率で定義される熱流束 (W/m^2) に対して接触面積 $F(m^2)$ を乗じた値である。図に示したように断熱材を適用する際には、熱伝導部材から他の構成部分への熱伝導率を低減して、熱流束を低減し、結果として熱伝導部材から他の構成部分への移動する全熱量を低下させることが可能である。

【0050】

図 1 2 は、図 1 0 (b) に示した支柱部分 3 6 の熱伝導部材 2 2 と接触する部分の断面形状を図のように三角形状にし、支柱部分 3 6 と熱伝導部材 2 2 との接触を線接触にした例であり、(a) 熱移動量測定部の周辺構成 3 7 の詳細の拡大図

であって (b) のB点とC点を通る面での断面図、(b)(a)のA点から見た状態図を示す。先に示したとおり、物質間、または物質内部で移動する全熱量は、温度差と熱伝導率で定義される熱流束 (単位 W/m^2) に対して接触面積 F (単位 m^2) を乗じた値である。本方法では熱流束は低減されないが接触面積が低減されるため、結果的に移動する熱量が低減する。

【0051】

図12に示したような断面形状以外にも、点接触、すなわち点状接触面で接触させる形状、また縦に線接触、すなわち線状接触面で接触させる形状、また非対称に接触させる形状など接触面積の低減方法はどれも適用可能であり、その場合にも図12と同様の効果が得られる。図19は、支柱部分36の熱伝導部材22と接触する部分を、点接触させるべく突起状部分として形成した例である。図19(a)は熱移動量測定部の周辺構成37の詳細の拡大図であって (b) のB点とC点を通る面での断面図、図19(b)は(a)のA点から見た状態図を各々示す。図20は、支柱部分36の熱伝導部材22と接触する部分を、熱伝導部材の軸方向に沿う方向の線によって線接触させるべく突出状部分として形成した例である。図20(a)は熱移動量測定部の周辺構成37の詳細の拡大図であって (b) のB点とC点を通る面での断面図、図20(b)は(a)のA点から見た状態図を各々示す。図21は、支柱部分36の熱伝導部材22と接触する部分を、点接触させるべく突起状部分として形成し、突起状部分を熱伝導部材22の接着部位45において接着剤で固定した例である。図21(a)は熱移動量測定部の周辺構成37の詳細の拡大図であって (b) のB点とC点を通る面での断面図、図21(b)は(a)のA点から見た状態図を各々示す。図22は、支柱部分36の熱伝導部材22と接触する部分を、支柱部分36から突出するよう形成された連結部分46とつながり、かつ熱伝導部材の外周面を覆いつつ熱伝導部材を支持する保持部分47として形成した例である。図22(a)は熱移動量測定部の周辺構成37の詳細の拡大図であって (b) のB点とC点を通る面での断面図、図22(b)は(a)のA点から見た状態図を各々示す。図19、図20、および図21の場合には、支柱部分36の熱伝導部材22と接触する部分、すなわち端部は、熱伝導部材との隣接部位での径が、支柱部分36のほかの部分の径、少なくとも最大の径よりも小さくなるように形成されている。図22の場合に

は、連結部分、保持部分などは、支柱部分に比べて熱伝導率が低い材質から構成されている。また、図 13、図 14、図 15、図 16、図 17 により、断熱的構造をとる際の断熱作用の効果を説明する。ここでは、上記示したような熱移動量測定部に対して熱源として指を接触させた状態で、熱移動量測定部を構成する熱伝導部材 22 や支柱部分 36 などがどのような温度分布を形成するかを、サーモグラフィなどの温度測定手段により計測した。図 13、図 14 及び図 16 は、温度分布計測結果を温度等高線によって表示しつつ、熱伝導部材 22 や支柱部分 36 などの位置を点線で示す。指は熱源として 39 で示す位置に接触している。また図 15、図 17 では、縦左側軸は測定温度を示し、また縦右側軸は温度差を示す。また、各図において内部のプロットがどちらの軸に帰属するかを矢印で示している。

【0052】

図 13、図 14、図 15、図 16、図 17 により、断熱的構造をとる際の断熱作用の効果を説明する。ここでは、上記示したような熱移動量測定部に対して熱源として指を接触させた状態で、熱移動量測定部を構成する熱伝導部材 22 や支柱部分 36 などがどのような温度分布を形成するかを、サーモグラフィなどの温度測定手段により計測した。図 13、図 14 及び図 16 は、温度分布計測結果を温度等高線によって表示しつつ、熱伝導部材 22 や支柱部分 36 などの位置を点線で示す。指は熱源として 39 で示す位置に接触している。また図 15、図 17 では、縦左側軸は測定温度を示し、また縦右側軸は温度差を示す。また、各図において内部のプロットがどちらの軸に帰属するかを矢印で示している。

【0053】

図 13 は、熱伝導部材が、物体との接触がなく空気中に存在し、前記支柱部分 36 と十分距離を有する状態にある場合の熱伝導部材 22 内部と熱伝導部材 22 の周囲の空間との温度分布を、熱伝導部材 22 を点線で示しながら示す。左右にある熱源様ポイント 40、41 は、支柱部分 36 の位置に対応して位置するものであり、支柱部分が周辺の空気(環境)のより高い温度を有していることを示している。熱伝導部材 22 の上部の指接触点、すなわち熱源の接触点から熱伝導部材 22 内部に熱が伝導しほぼ等間隔に温度分布が発生しており、支柱部材接触などを回避することにより、指すなわち熱源からの熱流束が失われることなく熱伝導部材 22 内部を均一に流れているということがわかる。

【0054】

これに対して、本発明を適用せず熱伝導部材 22 と支柱部分 36 とを接触させた状態での熱伝導部材 22 内部と支柱部分 36、および熱伝導部材 22 周辺空間の温度分布を、熱伝導部材 22 と支柱部分 36 の熱伝導部材へ接触する部分とを点線で示しながら図 14 に示す。熱伝導部材 22 と支柱部分 36 との接続部分の上下で温度等高線の間隔が大きく異なることがわかる。これは、指すなわち熱源に由来する熱流束の変化を示している。つまり、熱源から供給された熱流束が、

接触している支柱部分 3 6 で変化を受け、熱が支柱部分に流れている事を示している。

【 0 0 5 5 】

図 1 5 に図 1 3 の状態と図 14 の本発明を適用せず熱伝導部材 2 2 と支柱部分 3 6 とを接触させた状態のそれぞれでの熱伝導部材 2 2 の X 軸方向での中心における Y 方向の温度分布を比較して示す。図 13 の状態は四角のプロットで示し、図 14 の状態はひし形のプロットで示し、各々の状態の計測温度差を三角のプロットで各々示す。図に示したとおりに図 1 4 の場合は、図 13 の状態に対して最大 1. 8℃の温度測定誤差が発生することがわかる。

【 0 0 5 6 】

図 1 6 に本発明実施例で示した、断熱材 38 を熱伝導部材 2 2 と支柱部分 3 6 の間に設けた場合の、熱伝導部材 2 2 内部と支柱部分 3 6、および熱伝導部材 2 2 周辺空間の温度分布を、熱伝導部材 2 2 と支柱部分 3 6 と断熱材 38 とを点線で示しながら示す。また、図 1 7 に図 1 3 の状態と図 16 の状態それぞれでの熱伝導部材 2 2 の X 軸方向の中心における Y 方向の温度分布を比較して示す。図 13 の状態は四角のプロットで示し、図 16 の状態はひし形のプロットで示し、各々の場合の計測温度差を三角のプロットで各々示す。

【 0 0 5 7 】

図 1 6 からは、前記熱伝導部材 2 2 内部に等間隔に温度分布が形成され、熱流束の損失が無いことがわかる。また、図 1 7 からは、図 13 の状態の温度分布と比較すると、温度測定差が断熱材を使用しない図 14 の場合の最大 1. 8℃と比較して、最大 0. 2℃まで低減されていることがわかる。これらの結果より、断熱材を用い、支柱部材の熱伝導部材への直接的接触を回避することにより、指すなわち熱源からの熱流束が殆ど失われることなく熱伝導部材 2 2 内部を殆ど均一に流れること、および指すなわち熱源に由来する熱が支柱部分に流れることによる測定温度のずれ発生が回避されることが確認できる。

【 0 0 5 8 】

指置き部 1 5 に置かれた被検部（指の腹）を見通せる装置内部の位置には、赤外線レンズ 2 5 が配され、赤外線レンズ 2 5 の下方に赤外線透過窓 2 6 を介して

焦電検出器 2 7 が配置されている。また、焦電検出器 2 7 に近接して別のサーミスタ 2 8 が設置されている。

【0 0 5 9】

このように測定部の温度センサ部は 4 個の温度センサを有し、次の 4 種類の温度を測定する。

- (1) 指表面の温度（サーミスタ 2 3）： T_1
- (2) 熱伝導部材の温度（サーミスタ 2 4）： T_2
- (3) 指の輻射温度（焦電検出器 2 7）： T_3
- (4) 室温（サーミスタ 2 8）： T_4

次に、光学センサ部 1 8 について説明する。光学センサ部は、酸素供給量を求めるために必要なヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度を測定するためのものである。ヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度を測定するには最低 2 波長での吸光度測定が必要であり、図 7（c）は 2 個の光源 3 3，3 4 と 1 個の検出器 3 5 によって 2 波長測定を行うための構成例を示している。

【0 0 6 0】

光学センサ部 1 8 には、2 個の光ファイバー 3 1，3 2 の端部が位置する。光ファイバー 3 1 は光照射用の光ファイバーであり、光ファイバー 3 2 は受光用の光ファイバーである。図 7（c）に示すように、光ファイバー 3 1 は支線となるファイバー 3 1 a，3 1 b につながり、それらの末端には 2 つの波長の発光ダイオード 3 3，3 4 が配されている。受光用光ファイバー 3 2 の末端には、フォトダイオード 3 5 が配されている。発光ダイオード 3 3 は波長 8 1 0 n m の光を出射し、発光ダイオード 3 4 は波長 9 5 0 n m の光を出射する。波長 8 1 0 n m は、酸素結合型ヘモグロビンと還元型（脱酸素）型ヘモグロビンのモル吸光係数が等しくなる等吸光波長であり、波長 9 5 0 n m は酸素結合型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンのモル吸光係数の差が大きい波長である。

【0 0 6 1】

2 個の発光ダイオード 3 3，3 4 は時分割的に発光し、発光ダイオード 3 3，3 4 から発生された光は光照射用光ファイバー 3 1 から被検者の指に照射される。指に照射された光は、指の皮膚で反射し、受光用光ファイバー 3 2 に入射して

フォトダイオード35によって検出される。指に照射された光が指の皮膚で反射されるとき、一部の光は皮膚を通して組織内部に侵入し、毛細血管を流れる血液中のヘモグロビンによる吸収を受ける。フォトダイオード35による測定データは反射率Rであり、吸光度は近似的に $\log(1/R)$ で計算される。波長810nmと波長950nmの光について各々照射を行い、各々につきRを測定し、かつ $\log(1/R)$ を求めることにより、波長810nmの吸光度 A_1 と波長950nmの吸光度 A_2 が測定される。

【0062】

還元型ヘモグロビン濃度を[Hb]、酸素結合型ヘモグロビン濃度を[HbO₂]とすると、吸光度 A_1 および吸光度 A_2 は次式で表される。

【0063】

【数2】

$$\begin{aligned} A_1 &= a \times ([Hb] \times A_{Hb}(810nm) + [HbO_2] \times A_{HbO_2}(810nm)) \\ &= a \times ([Hb] + [HbO_2]) \times A_{HbO_2}(810nm) \\ A_2 &= a \times ([Hb] \times A_{Hb}(950nm) + [HbO_2] \times A_{HbO_2}(950nm)) \\ &= a \times ([Hb] + [HbO_2]) \times \left(\left(1 - \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]}\right) \times A_{Hb}(950nm) + \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} \times A_{HbO_2}(950nm) \right) \end{aligned} \quad (\text{数2})$$

【0064】

$A_{Hb}(810nm)$ と $A_{Hb}(950nm)$ 、 $A_{HbO_2}(810nm)$ と $A_{HbO_2}(950nm)$ はそれぞれ還元型ヘモグロビン、酸素結合型ヘモグロビンのモル吸光係数であり各波長で既知である。aは比例係数である。ヘモグロビン濃度[Hb]+[HbO₂]、ヘモグロビン酸素飽和度[HbO₂]/([Hb]+[HbO₂])は上式から次のように求められる。

【0065】

【数3】

$$\begin{aligned} [Hb] + [HbO_2] &= \frac{A_1}{a \times A_{HbO_2}(810nm)} \\ \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} &= \frac{A_2 \times A_{HbO_2}(810nm) - A_1 \times A_{Hb}(950nm)}{A_1 \times (A_{HbO_2}(950nm) - A_{Hb}(950nm))} \end{aligned} \quad (\text{数3})$$

【0066】

なお、ここでは2波長による吸光度測定によってヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度を測定する例について説明したが、3波長以上で吸光度を測定することによって、妨害成分の影響を低減し測定精度を高めることも可能である。

【0067】

具体的な例を示すと、主要な妨害成分として、皮膚の色を決定するメラニン色素と、黄疸症状の原因物質であるビリルビン、高脂血症の原因物質である血液中の濁りがある。一例として、メラニン色素のモル吸光係数が大きい波長535nmの光と、ビリルビンのモル吸光係数が大きい波長470nmの光と、血液中の濁りのモル吸光係数の大きい波長660nmの光を追加することにより、妨害成分の影響を低減し測定精度を高めることも可能である。なお、酸素結合型ヘモグロビンと還元型（脱酸素）型ヘモグロビンとに関して上記の通り使用する波長810nm、950nmを含めて、本明細書に記載した波長の値は、モル吸光係数が等しくなる波長での吸光度を得る場合や、吸光度のピークを得る場合等、各々目的とする吸光度を得るために最も適当な値を記載したものである。従って、本明細書に記載した波長の周辺の波長、具体的には前後20nm程度の範囲の波長によっても同様に計測が可能である。

【0068】

図8は、装置内におけるデータ処理の流れを示す概念図である。本例の装置には、サーミスタ23，サーミスタ24，焦電検出器27，サーミスタ28、フォトダイオード35からなる5個のセンサがある。フォトダイオード35では波長810nmの吸光度と波長950nmの吸光度を測定するため、装置には6種類の測定値が入力されることになる。

【0069】

5種類のアナログ信号は、それぞれA1～A5の増幅器を経由して、AD1～AD5のアナログ・デジタル変換器によってデジタル変換される。デジタル変換された値からパラメータ x_i ($i=1,2,3,4,5$) が計算される。 x_i を具体的に表記すると以下のとおりとなる。（ $a_1 \sim a_5$ は比例係数）

熱輻射に比例したパラメータ

【0070】

【数4】

$$x_1 = a_1 \times (T_3)^4 \quad (\text{数4})$$

【0071】

熱対流に比例したパラメータ

【0072】

【数5】

$$x_2 = a_2 \times (T_4 - T_3) \quad (\text{数5})$$

【0073】

ヘモグロビン濃度に比例したパラメータ

【0074】

【数6】

$$x_3 = a_3 \times \left(\frac{A_1}{a \times A_{HbO_2}(810nm)} \right) \quad (\text{数6})$$

【0075】

ヘモグロビン飽和度に比例したパラメータ

【0076】

【数7】

$$x_4 = a_4 \times \left(\frac{A_2 \times A_{HbO_2}(810nm) - A_1 \times A_{Hb}(950nm)}{A_1 \times (A_{HbO_2}(950nm) - A_{Hb}(950nm))} \right)$$

【0077】

血流量に比例したパラメータ

【0078】

【数8】

$$x_5 = a_5 \times \left(\frac{1}{t_{CONT} \times (S_1 - S_2)} \right) \quad (\text{数8})$$

【0079】

上記の断熱構造または熱伝導率を低減するための構造の適用により、上記血流量に比例したパラメータ x_5 を算出するための S_1 、 S_2 につき、熱伝導部材と支柱部分が接触しない図13に示した状態での測定値に対する測定誤差が従来の約10%から約0.1%に低減することが確かめられている。 S_1 、 S_2 の値は測定温度と測定時間により決まるが、熱伝導部材と支柱部分との間の断熱構造または熱伝導率を低減するための構造の適用により測定温度の絶対値が変化する。上記のとおり、熱伝導部材と支柱部分との間の断熱構造または熱伝導率を低減するための構造をとる場合ととらない場合では、2℃にも近い測定値の差がある。

さらにこの温度差は、前記説明で述べた通りに断熱構造または熱伝導率を低減するための構造をとらないために、本来測定されるべき熱の一部が失われて発生するものである。従って、これは温度測定誤差と呼ぶべきものである。

【0080】

例えば、 S_1 を決定するための温度すなわち T_1 が37℃の場合で、 S_2 を決定するための温度すなわち T_2 が、熱伝導部材と支柱部分との間の断熱構造または熱伝導率を低減するための構造をとって24℃と測定されるとき、当該断熱構造または熱伝導率を低減するための構造をとらずに測定するときにはおよそ22℃となる。

【0081】

測定時間（熱源との接触時間）が共通ならば、 S_1 、 S_2 の値は時間積分ではあるが、実質的には測定温度の比に近くなる。これらを上記血流量に比例したパラメータ x_5 に代入し、比例係数 a_5 を一定のままとして、上記の T_1 が37℃、断熱構

造または熱伝導率を低減するための構造をとる場合の T_2 を 24°C 、とらない場合の T_2 を 22°C という例につき、 x_5 を以下に算出し比較する。なお、ここで S_1 、 S_2 の値は簡単のため各々の測定温度と測定時間(t_{count})との積とする。

$$S_1 = T_1 \times t_{\text{count}}$$

$$S_2 = T_2 \times t_{\text{count}}$$

$$X_5 = a_5 / (t_{\text{count}} \times (S_1 - S_2)) \quad (X_5 \text{の定義})$$

[断熱構造または熱伝導率を低減するための構造適用のあるときの X_5 すなわち X_5 適用あり]

$$X_5 \text{適用あり} = a_5 / (t_{\text{count}} \times (37 - 24) \times t_{\text{count}})$$

[断熱構造または熱伝導率を低減するための構造適用の無いときの X_5 すなわち X_5 適用無し]

$$X_5 \text{適用無し (適用)} = a_5 / (t_{\text{count}} \times (37 - 22) \times t_{\text{count}})$$

[X_5 適用無しと X_5 適用ありの比]

$$X_5 \text{適用あり} : X_5 \text{適用無し} = 1/13 : 1/15 = 0.077 : 0.066 = 1 : 0.85$$

断熱構造または熱伝導率を低減するための構造をとる場合の x_5 (= X_5 適用あり) は当該断熱構造または熱伝導率を低減するための構造をとらない場合の x_5 (= X_5 適用無し) に対して15%変化する。この変化は精度向上を意味する。断熱構造または熱伝導率を低減するための構造をとるときととらないときの測定温度差2度は測定誤差であり、とる場合は上記温度分布の検討からも、測定条件がより望ましいことが確認されているためである。

【0082】

つづいて、実際の多数の健常者および糖尿病患者のデータから得られたパラメータ x_i の平均値と標準偏差から正規化パラメータを算出する。各パラメータ x_i から正規化パラメータ X_i ($i=1, 2, 3, 4, 5$)を次の式で計算する。

【0083】

【数 9】

$$X_i = \frac{x_i - \bar{x}_i}{SD(x_i)}$$

x_i : パラメータ

\bar{x}_i : パラメータの平均値

(数 9)

$SD(x_i)$: パラメータの標準偏差

【0084】

前述の5つの正規化パラメータをもって、最終的な表示を行うためのグルコース濃度への変換計算が行われる。処理計算に必要なプログラムは、装置に組み込まれたマイクロプロセッサに内蔵されたROMに記憶されている。また、処理計算に必要なメモリー領域は、同様に装置に組み込まれているRAMに確保される。計算処理された結果は、液晶表示部に表示される。

【0085】

ROMには処理計算に必要なプログラム構成要素として、特にグルコース濃度Cを求めるための関数が入っている。この関数は以下のように定められたものである。まず、Cは以下の式(1)で表現される。 a_i ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$)は、複数の測定データから前もって決定されている。 a_i を求める手順は以下のとおり。

- (1) 正規化パラメータとグルコース濃度Cの関係を示す重回帰式を作成する。
- (2) 最小二乗法によって得られた式から正規化パラメータに関する正規方程式(連立方程式)を求める。
- (3) 正規方程式から係数 a_i ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$)の値を求め、重回帰式に代入する。

【0086】

初めに、グルコース濃度Cと正規化パラメータ X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 の関係を示す次の回帰式(1)を作る。

【0087】

【数 1 0】

$$C = f(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) \quad (\text{数 1 0})$$
$$= a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_4 X_4 + a_5 X_5 \quad \dots\dots(1)$$

【0 0 8 8】

つづいて、酵素電極法によるグルコース濃度測定値 C_i との誤差が最小になるような重回帰式を求めるため、最小二乗法を用いる。残差の二乗和を D とすると、 D は次式(2)で表される。

【0 0 8 9】

【数 1 1】

$$D = \sum_{i=1}^n d_i^2$$
$$= \sum_{i=1}^n (C_i - f(X_{i1}, X_{i2}, X_{i3}, X_{i4}, X_{i5}))^2 \quad (\text{数 1 1})$$
$$= \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\}^2 \quad \dots\dots(2)$$

【0 0 9 0】

残差の二乗和 D が最小になるのは、式(2)を a_0, a_2, \dots, a_5 で偏微分してゼロとなるときなので、次式が得られる。

【0 0 9 1】

【数 1 2】

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial D}{\partial a_0} &= -2 \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_1} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i1} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_2} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i2} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_3} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i3} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_4} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i4} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_5} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i5} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \quad \dots\dots(3)
 \end{aligned}
 \tag{数 1 2}$$

【0 0 9 2】

C、X₁～X₅の平均値をC_{mean}、X_{1mean}～X_{5mean}とすると
X_{imean} = 0 (i = 1～5) であるので、式(1)から式(4)が得られる。

【0 0 9 3】

【数 1 3】

$$\begin{aligned}
 a_0 &= C_{mean} - a_1 X_{1mean} - a_2 X_{2mean} - a_3 X_{3mean} - a_4 X_{4mean} - a_5 X_{5mean} \\
 &= C_{mean} \quad \dots\dots(4)
 \end{aligned}
 \tag{数 1 3}$$

【0 0 9 4】

また、正規化パラメータ間の変動・共変動は、式(5)で表され、正規化パラメータX_i (i = 1～5) とCとの共変動は式(6)で表される。

【0 0 9 5】

【数 1 4】

$$\begin{aligned}
 S_{ij} &= \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{imean})(X_{kj} - X_{jmean}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} X_{kj} \quad (i, j = 1, 2, \dots, 5) \quad \dots\dots(5) \\
 S_{iC} &= \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{imean})(C_k - C_{mean}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} (C_k - C_{mean}) \quad (i = 1, 2, \dots, 5) \quad \dots\dots(6)
 \end{aligned}
 \tag{数 1 4}$$

【0 0 9 6】

式(4) (5) (6)を式(3)に代入して整理すると、連立方程式（正規方程式）(7)が

得られ、これを解くことで $a_1 \sim a_5$ が求まる。

【0097】

【数15】

$$\begin{aligned}a_1 S_{11} + a_2 S_{12} + a_3 S_{13} + a_4 S_{14} + a_5 S_{15} &= S_{1C} \\a_1 S_{21} + a_2 S_{22} + a_3 S_{23} + a_4 S_{24} + a_5 S_{25} &= S_{2C} \\a_1 S_{31} + a_2 S_{32} + a_3 S_{33} + a_4 S_{34} + a_5 S_{35} &= S_{3C} \\a_1 S_{41} + a_2 S_{42} + a_3 S_{43} + a_4 S_{44} + a_5 S_{45} &= S_{4C} \\a_1 S_{51} + a_2 S_{52} + a_3 S_{53} + a_4 S_{54} + a_5 S_{55} &= S_{5C} \quad \dots\dots(7)\end{aligned} \quad (\text{数15})$$

【0098】

定数項 a_0 は、式(4)を用いて求める。以上で求めた a_i ($i=0,1,2,3,4,5$) は装置製造時にROMに格納されている。装置による実際の測定では、測定値から求めた正規化パラメータ $X_1 \sim X_5$ を回帰式(1)に代入することで、グルコース濃度 C が算出される。

【0099】

以下にグルコース濃度の算出過程の具体例を示す。まず、上記の断熱構造または熱伝導率を低減するための構造を適用しない装置を用いて、予め健常者および糖尿病患者に対して測定した多数のデータから回帰式(1)の係数を決定した場合、マイクロプロセッサのROMには下記のグルコース濃度の算出式が格納されている。

【0100】

$$C = 99.4 + 18.3 \times X_1 - 20.2 \times X_2 - 23.7 \times X_3 - 22.0 \times X_4 - 25.9 \times X_5$$

$X_1 \sim X_5$ はパラメータ $x_1 \sim x_5$ を正規化したものである。パラメータの分布が正規分布であると仮定すると、正規化パラメータの95%は-2から+2の間の値をとる。健常者の測定値の1例として、正規化パラメータ $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.05$ 、 $X_4 = -0.12$ 、 $X_5 = +0.10$ を上記の式に代入すると $C = 96.4$ mg/dlとなる。また、糖尿病患者の測定値の1例として、正規化パラメータ $X_1 = +1.15$ 、 $X_2 = -1.02$ 、 $X_3 = -0.83$ 、 $X_4 = -0.91$ 、 $X_5 = -1.24$ を上記の式に代

入すると $C = 212.8 \text{ mg/dl}$ となる。

一方、上記の断熱構造または熱伝導率を低減するための構造を適用した装置を用いた場合、上記の通りパラメータ x_5 の測定誤差が15%程度低減されることに伴い、正規化パラメータ X_5 は変化する。正規化パラメータが変化すれば、グルコース濃度 C と正規化パラメータの関係を示す回帰式におけるパラメータ X_5 の係数は変化する。そのため、パラメータ X_5 の係数は以下の通り25.9から29.8へ変更され、マイクロプロセッサのROMには下記のグルコース濃度の算出式が格納されている。

$$C = 99.4 + 18.3 \times X_1 - 20.2 \times X_2 - 23.7 \times X_3 - 22.0 \times X_4 - 29.8 \times X_5$$

健常者の測定パラメータ $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.05$ 、 $X_4 = -0.12$ 、 $X_5 = +0.10$ を上記の式に代入すると $C = 95.9 \text{ /dl}$ となる。また、糖尿病患者の測定値の1例として、正規化パラメータ $X_1 = +1.15$ 、 $X_2 = -1.02$ 、 $X_3 = -0.83$ 、 $X_4 = -0.91$ 、 $X_5 = -1.24$ を上記の式に代入すると $C = 217.7 \text{ mg/dl}$ となる。

【0101】

上記の例と同時刻に、採血によって得た血液を試薬と反応させこの反応によって発生した電子量を測定して血糖値を測定する酵素電極法による測定を行った。上記健常者の酵素電極法によるグルコース濃度は 89 mg/dl であった。上記の通り、同時刻に断熱構造または熱伝導率を低減するための構造を適用しない装置では $C = 96.4 \text{ mg/dl}$ となるが、断熱構造または熱伝導率を低減するための構造を適用した装置では $C = 95.9 \text{ mg/dl}$ となる。すなわち、断熱構造または熱伝導率を低減するための構造を適用した装置での測定の方が、採血による測定値に近い、高精度の計測となることが確認された。また、同様に上記の例と同時刻に、上記糖尿病患者の酵素電極法によるグルコース濃度を測定したところ、 238 mg/dl であった。上記の通り、断熱構造または熱伝導率を低減するための構造を適用しない装置では $C = 212.8 \text{ mg/dl}$ となるが、断熱構造または熱伝導率を低減するための構造を適用した装置では $C = 217.7 \text{ mg/dl}$ となる。すなわち、糖尿病患者の場合にも健常者のときと同様に、断熱構造または熱伝導率を低減するための構造を適用した装置での測定の方が、採血による測定値に近い、高精度の計測とな

ることが確認された。上記の結果より、本発明による方法によって、高精度でグルコース濃度を求められることが確認された。

図 9 は、縦軸を本法によるグルコース濃度の算出値、横軸を酵素電極法によるグルコース濃度の測定値として、複数の患者に対してそれぞれの測定値をプロットした図である。本法の様に酸素供給量・血流量を測定することで良好な相関が得られる（相関係数＝0.9524）。

【0102】

【発明の効果】

本発明によれば、高精度な無侵襲血糖値測定装置及び測定方法を提供できる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

体表面からブロックへの熱移動を説明するモデル図。

【図 2】

温度 T_1 および温度 T_2 の測定値の時間変化を示す図。

【図 3】

温度 T_3 の時間変化の測定例。

【図 4】

各種センサによる測定値と、それから導出されるパラメータとの関係を図示した説明図。

【図 5】

本発明による無侵襲血糖値測定装置の上面図。

【図 6】

装置の操作手順を示す図。

【図 7】

測定部の詳細図。

【図 8】

装置内におけるデータ処理の流れを示す概念図。

【図 9】

本発明によるグルコース濃度算出値および酵素電極法によるグルコース濃度測

定値のプロット図。

【図 1 0】

熱移動量測定部の構成の詳細を説明する図。

【図 1 1】

断熱構造を有する熱移動量測定部の構成の詳細を説明する図。

【図 1 2】

断熱構造を有する熱移動量測定部の構成の詳細を説明する図。

【図 1 3】

本発明の一の実施の例の効果を説明するための図。

【図 1 4】

本発明の一の実施の例の効果を説明するための図。

【図 1 5】

本発明の一の実施の例の効果を説明するための図。

【図 1 6】

本発明の一の実施の例の効果を説明するための図。

【図 1 7】

本発明の一の実施の例の効果を説明するための図。

【図 1 8】

断熱構造を有する熱移動量測定部の構成の詳細を説明する図。

【図 1 9】

断熱構造を有する熱移動量測定部の構成の詳細を説明する図。

【図 2 0】

断熱構造を有する熱移動量測定部の構成の詳細を説明する図。

【図 2 1】

断熱構造を有する熱移動量測定部の構成の詳細を説明する図。

【図 2 2】

断熱構造を有する熱移動量測定部の構成の詳細を説明する図。

【符号の説明】

1 1…操作部、1 2…測定部、1 3…表示部、1 5…指置き部、1 6…輻射温

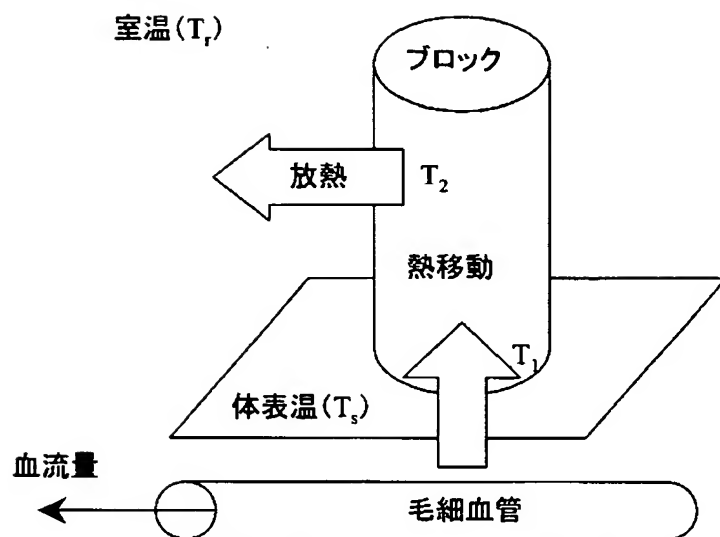
度センサ部の開口端、 17…接触温度センサ部、 18…光学センサ部、 21…プレート、 22…熱伝導部材、 23…サーミスタ、 24…サーミスタ、 25…赤外線レンズ、 26…赤外線透過窓、 27…焦電検出器、 28…サーミスタ、 31, 32…光ファイバー、 33, 34…光源、 35…フォトダイオード、 36…支柱部分、 37…熱移動量測定部周辺構成、 38…断熱材、 39…熱源、 40…熱源、 41…熱源、 42…熱移動量測定部周辺部、 43…上部支柱部材、 44…下部支柱部材、 45…接着部位、 46…連結部材、 47…保持部分。

【書類名】

図面

【図 1】

図 1



【図 2】

図 2

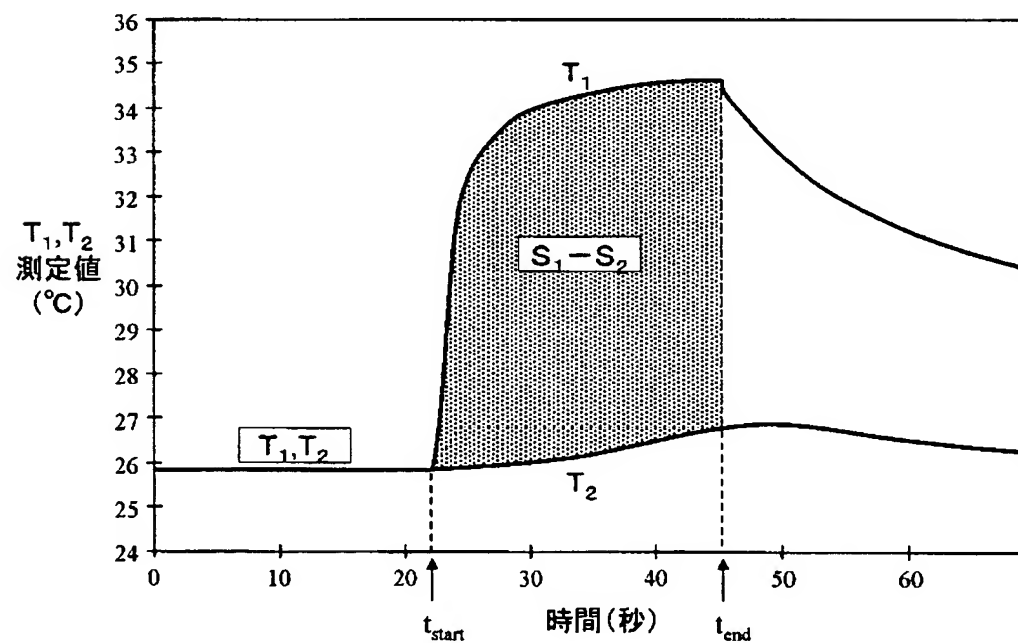


図3

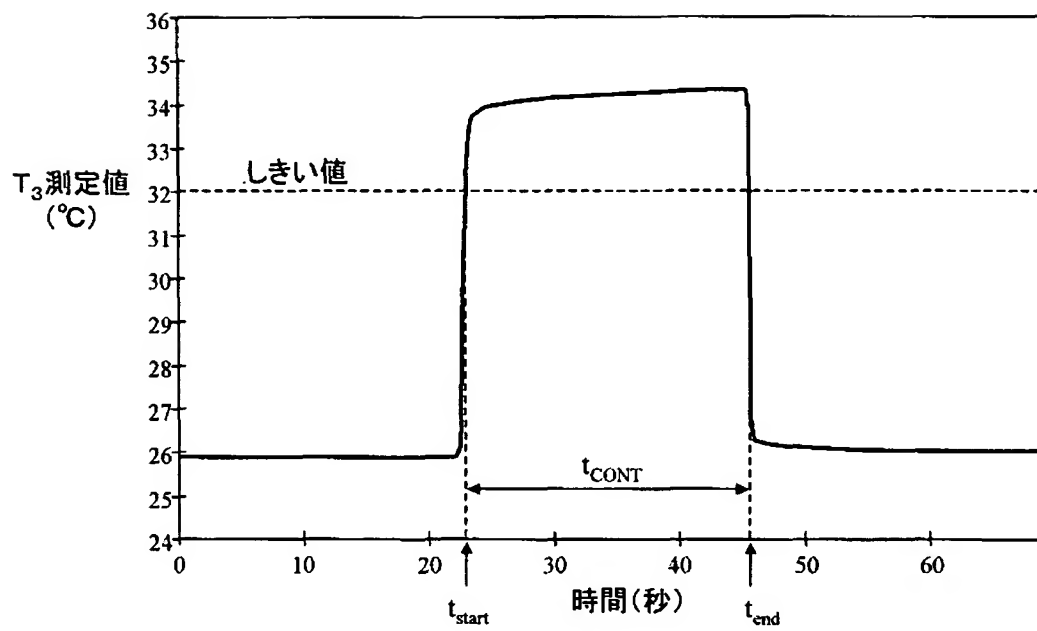


図4

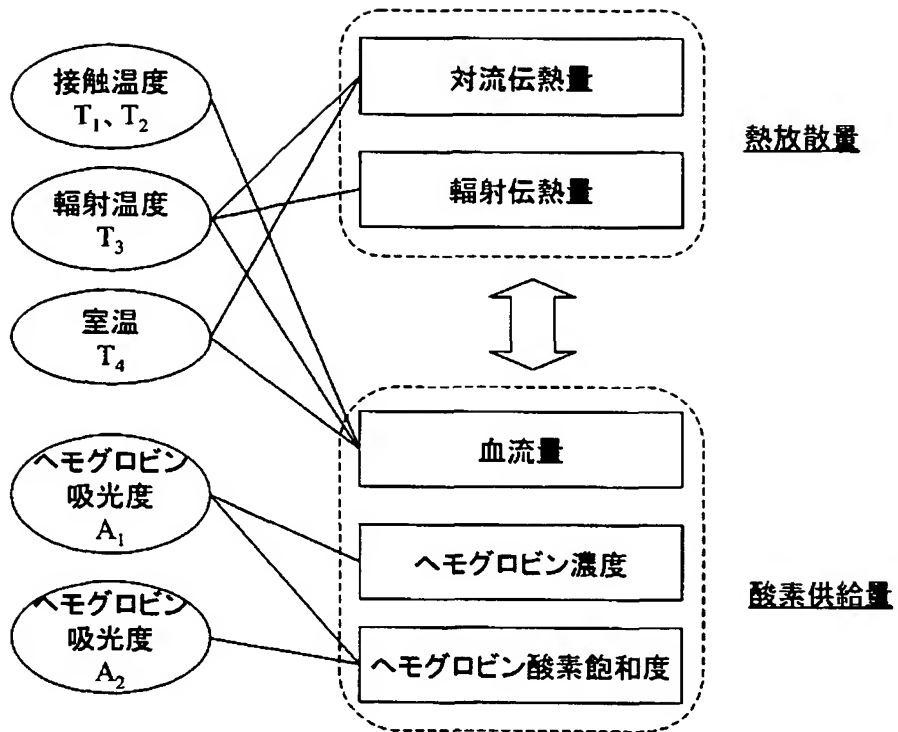


図5

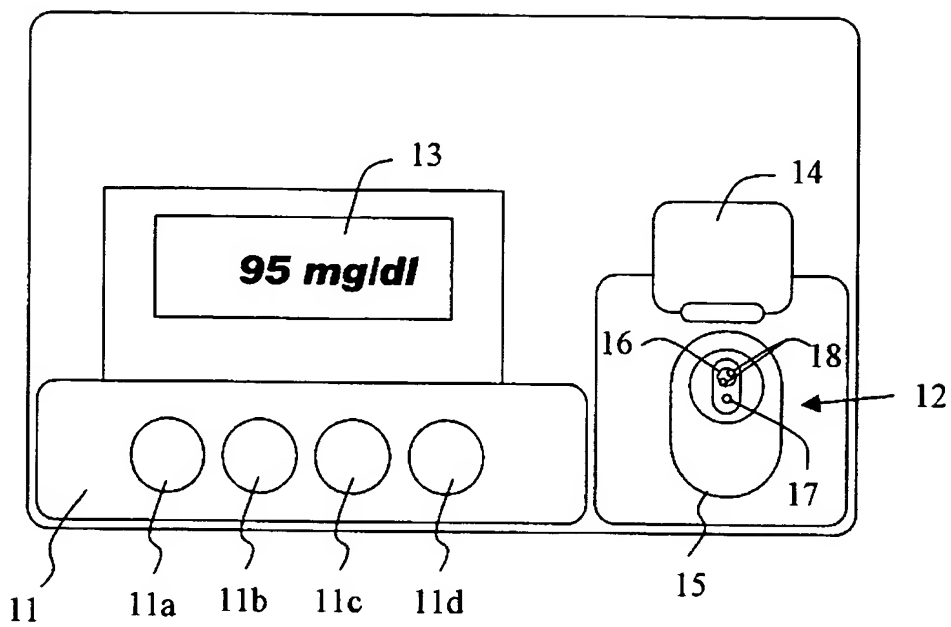


図6

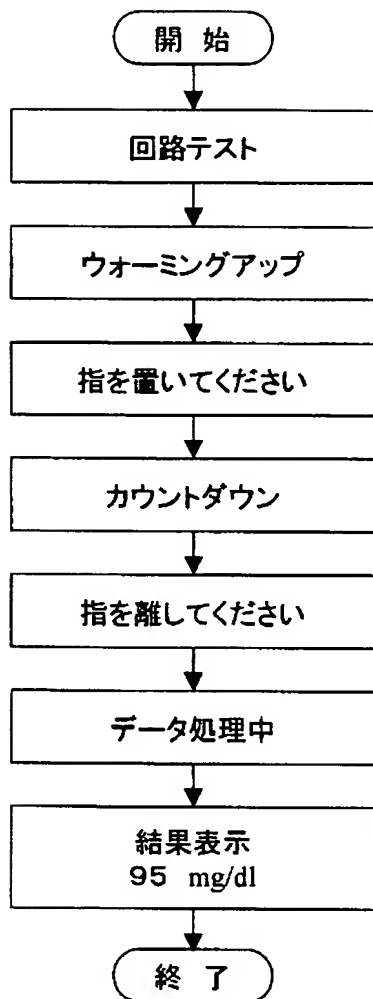


図7

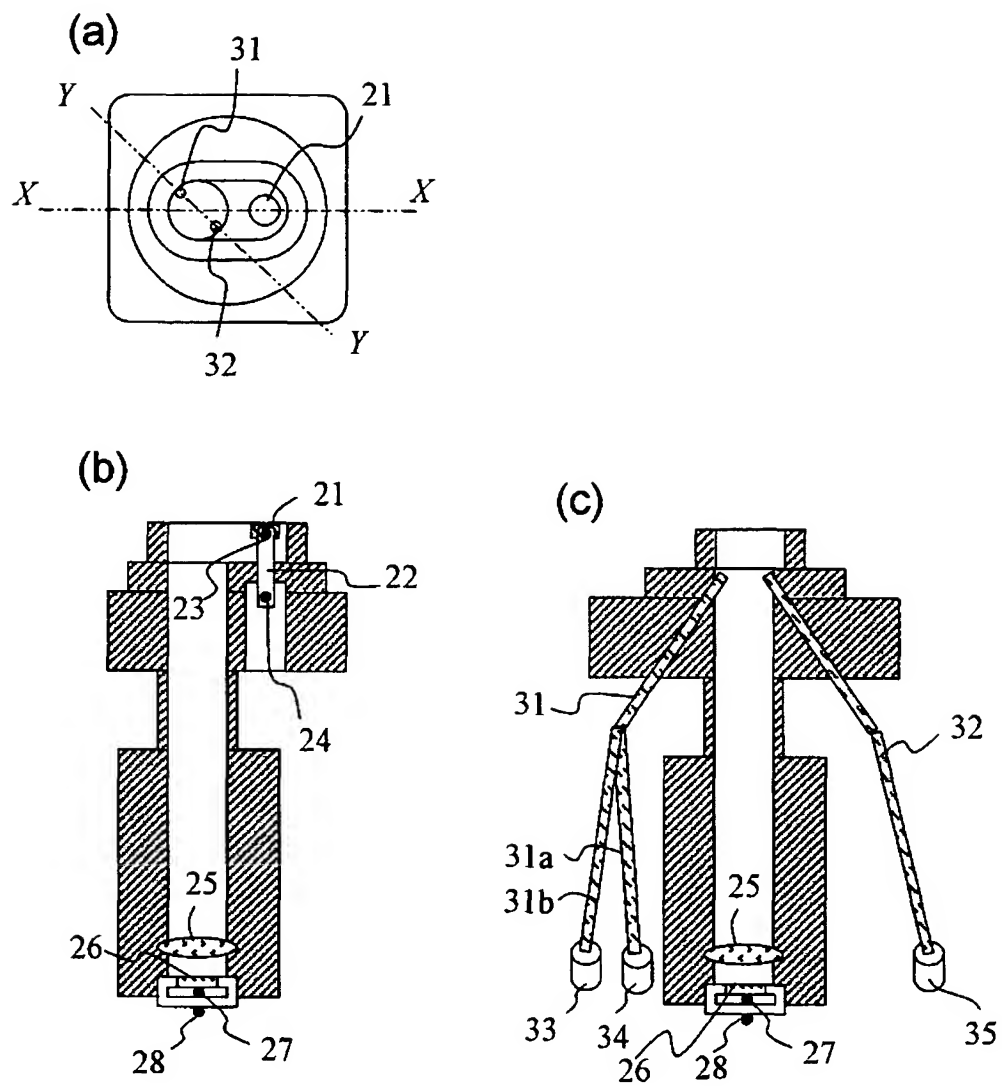
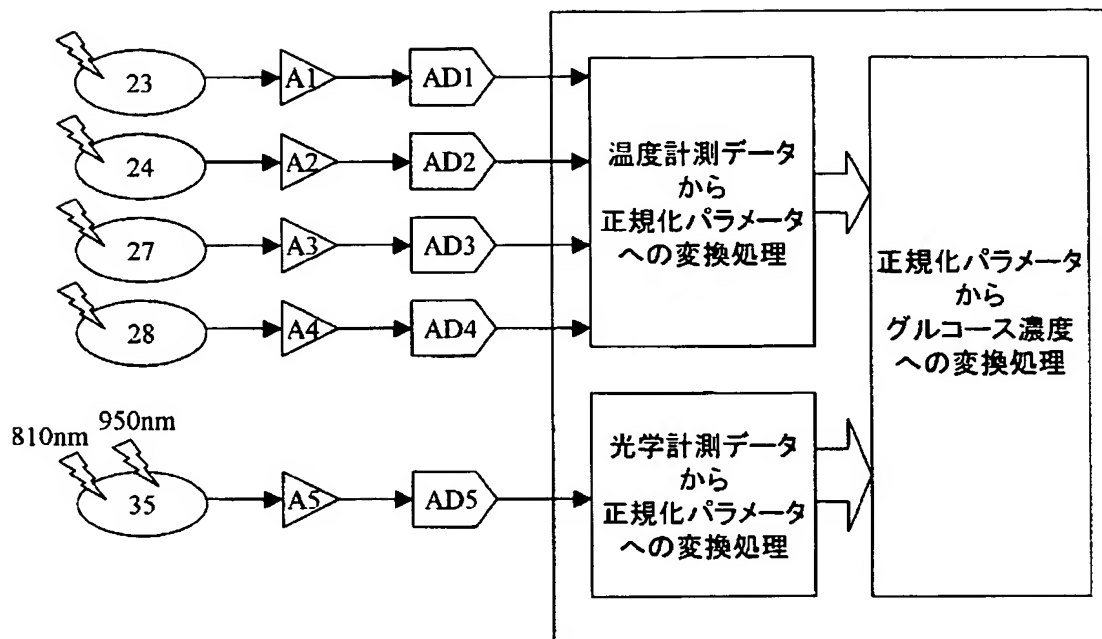


図 8



【図9】

図9

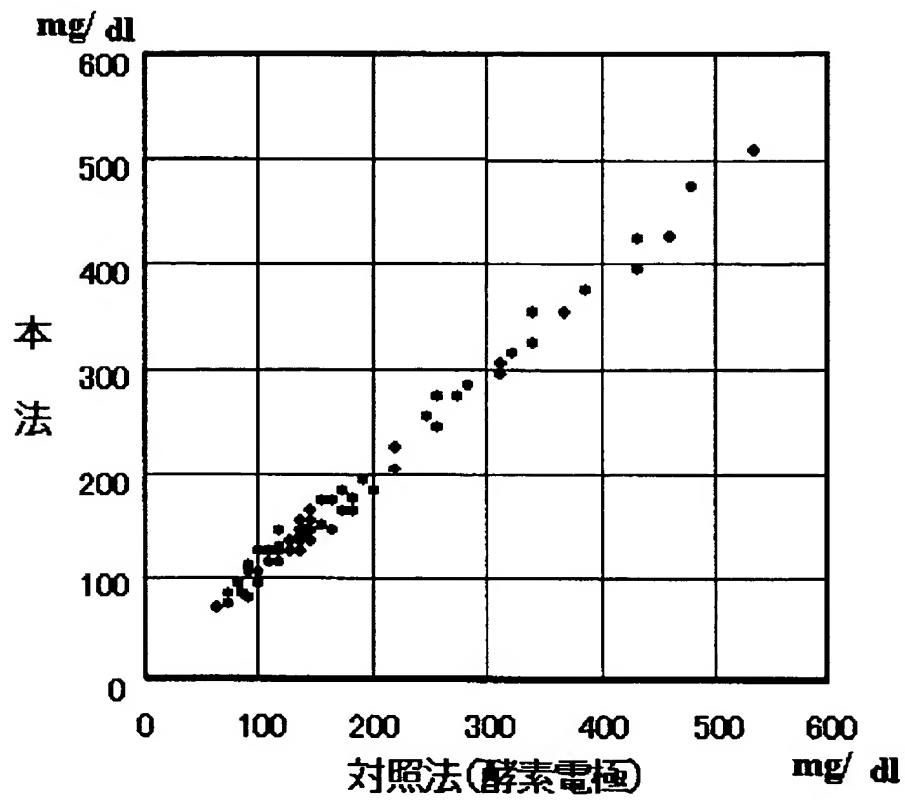


図10

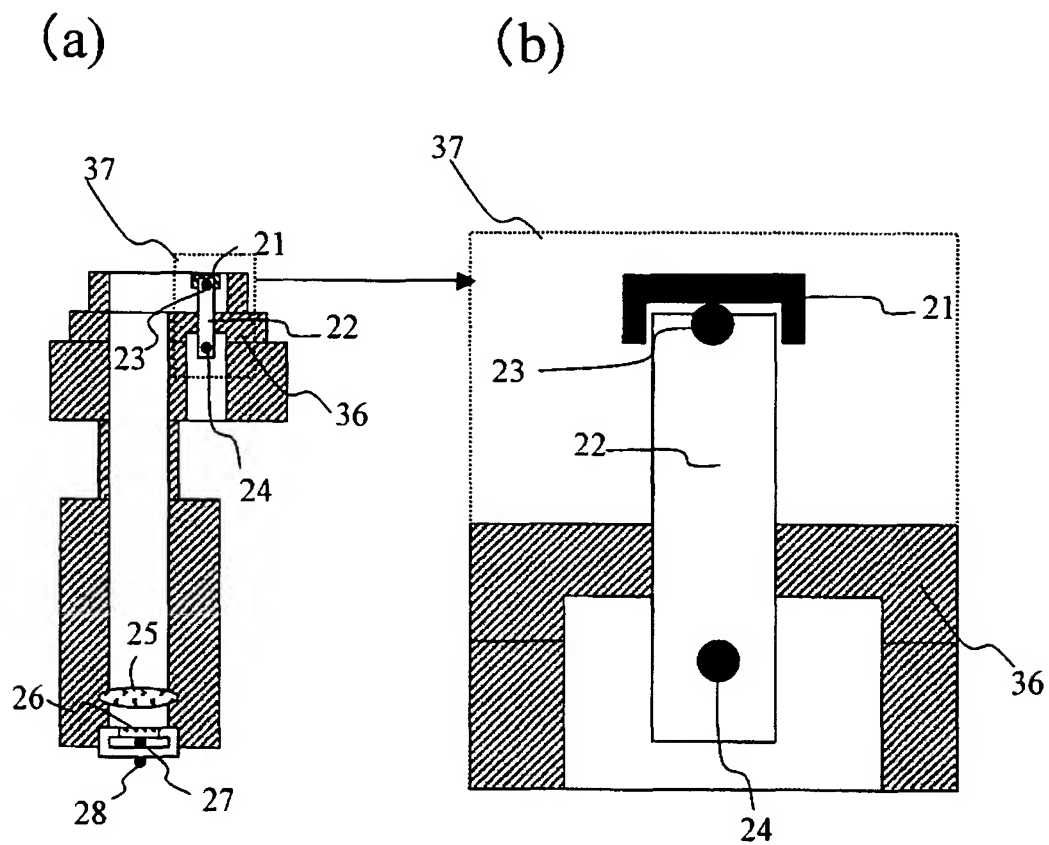
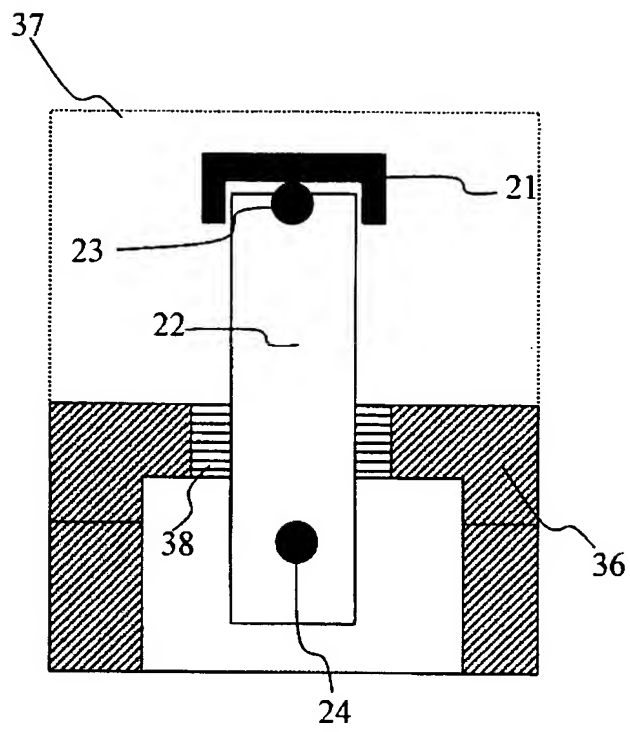
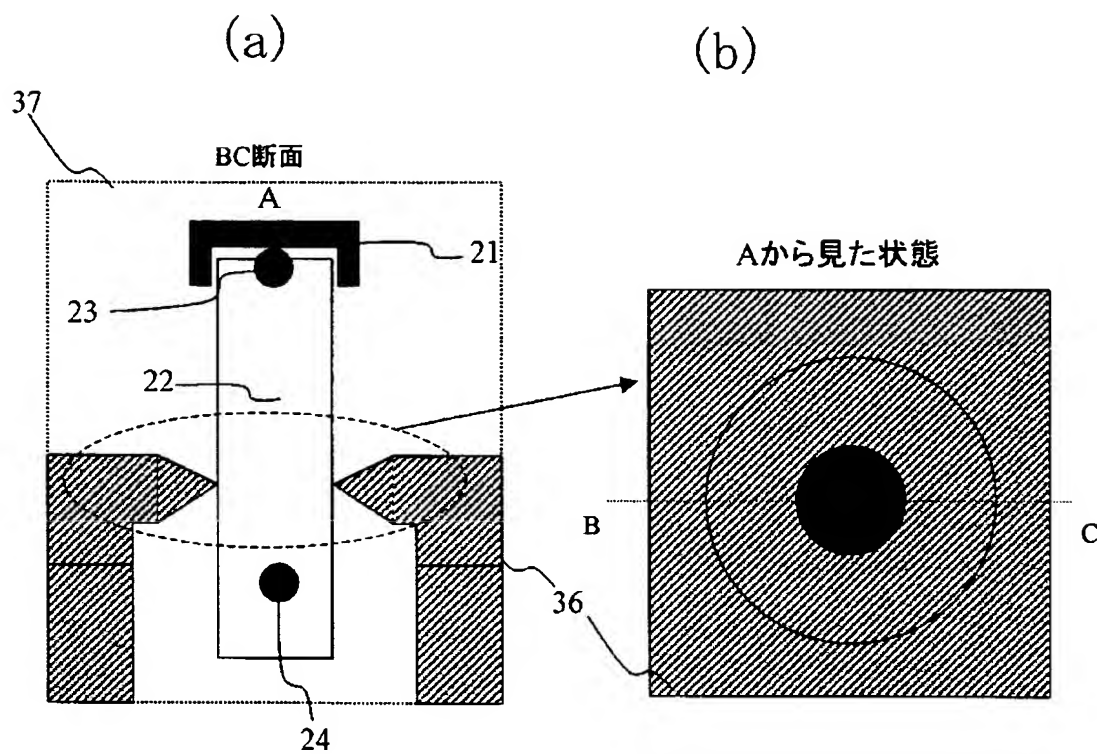


図 11



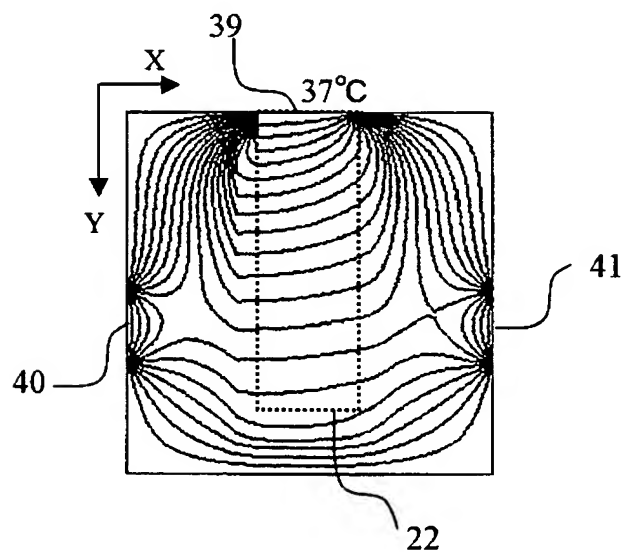
【図12】

図12



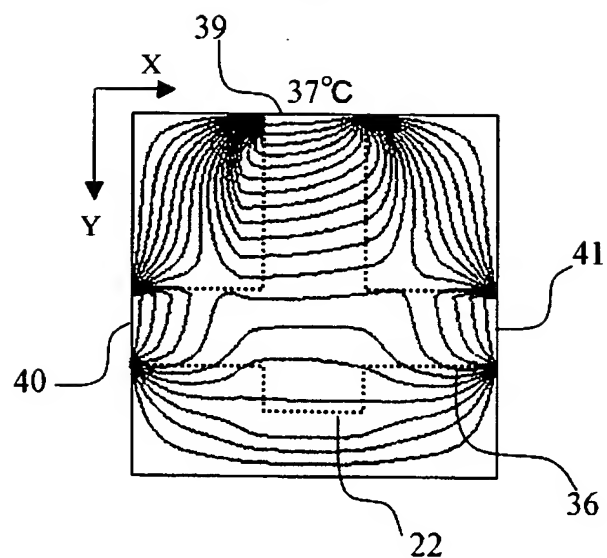
【図13】

図13



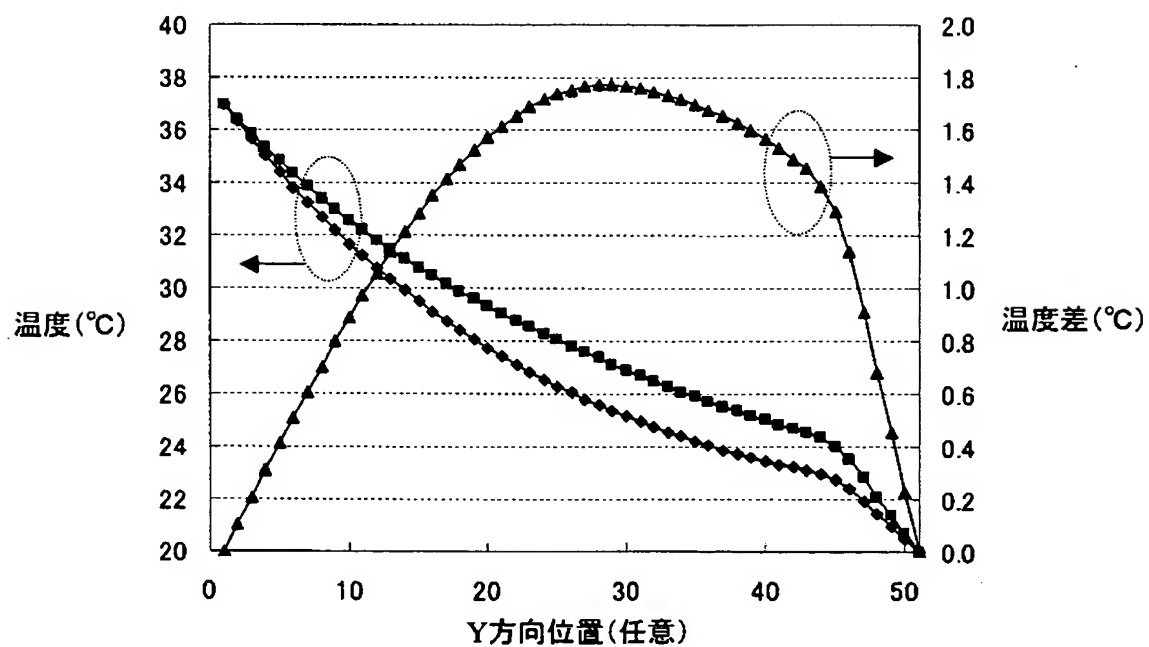
【図14】

図14



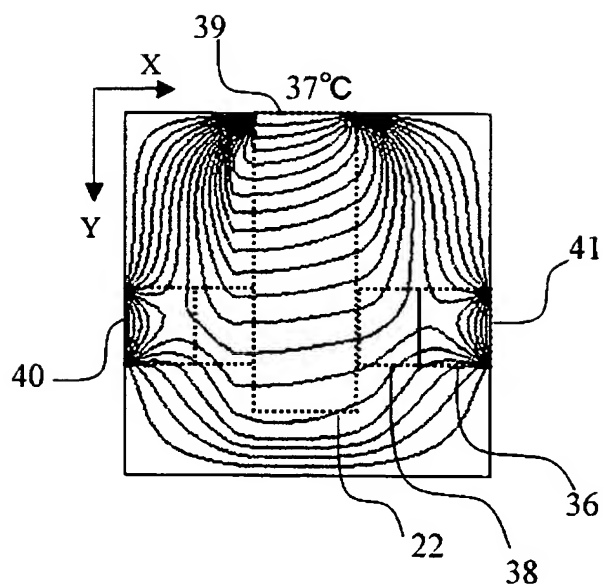
【図15】

図15



【図16】

図16



【図17】

図17

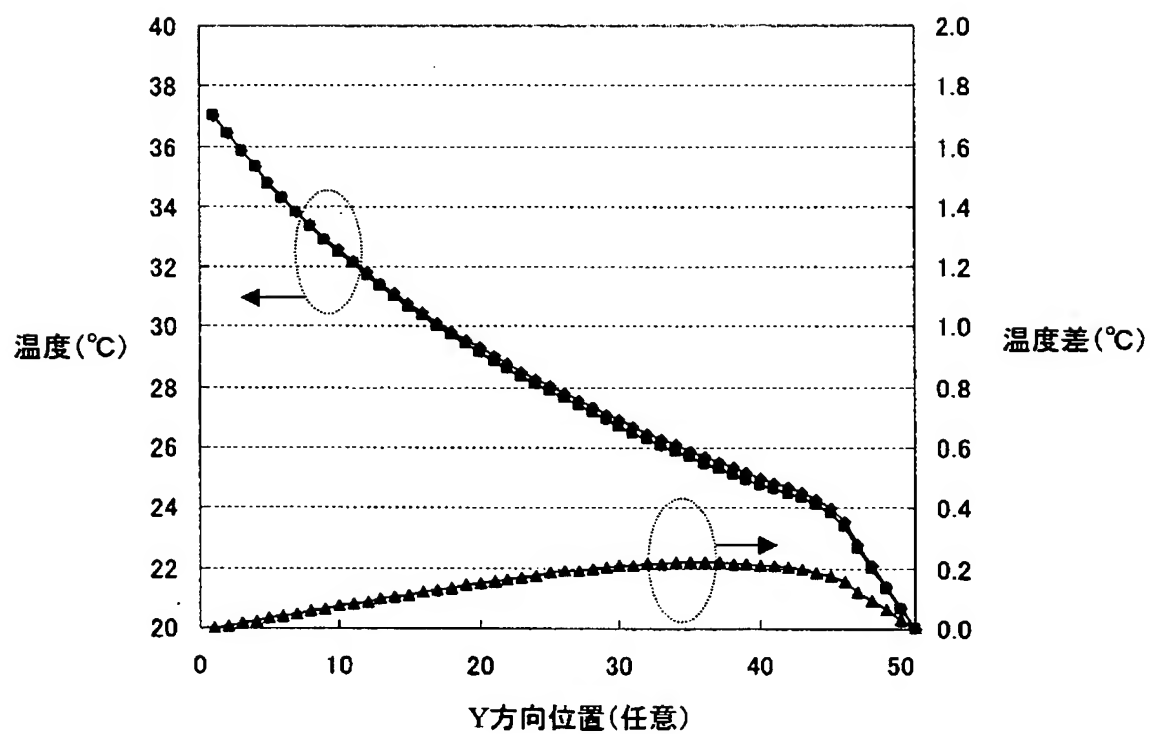
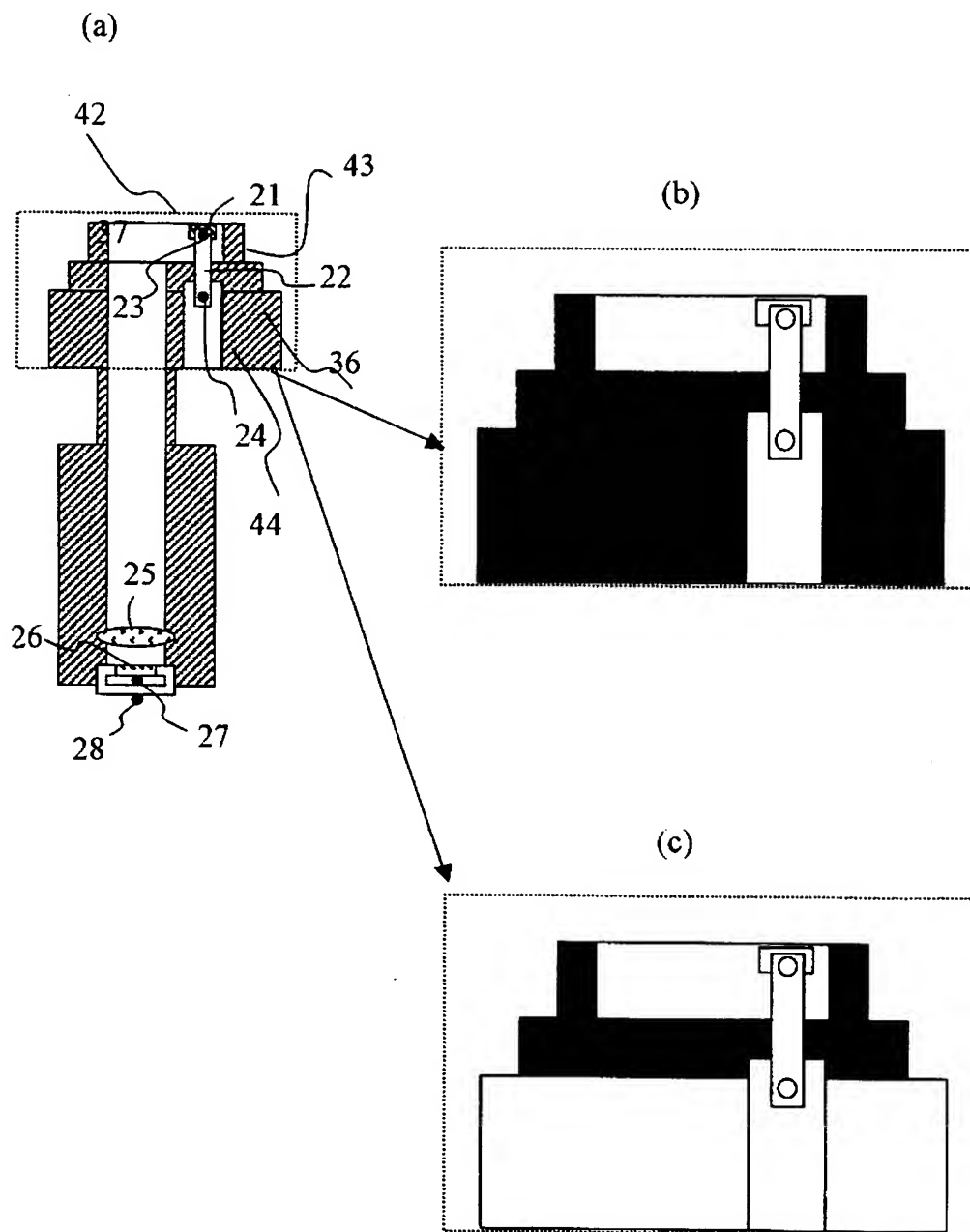
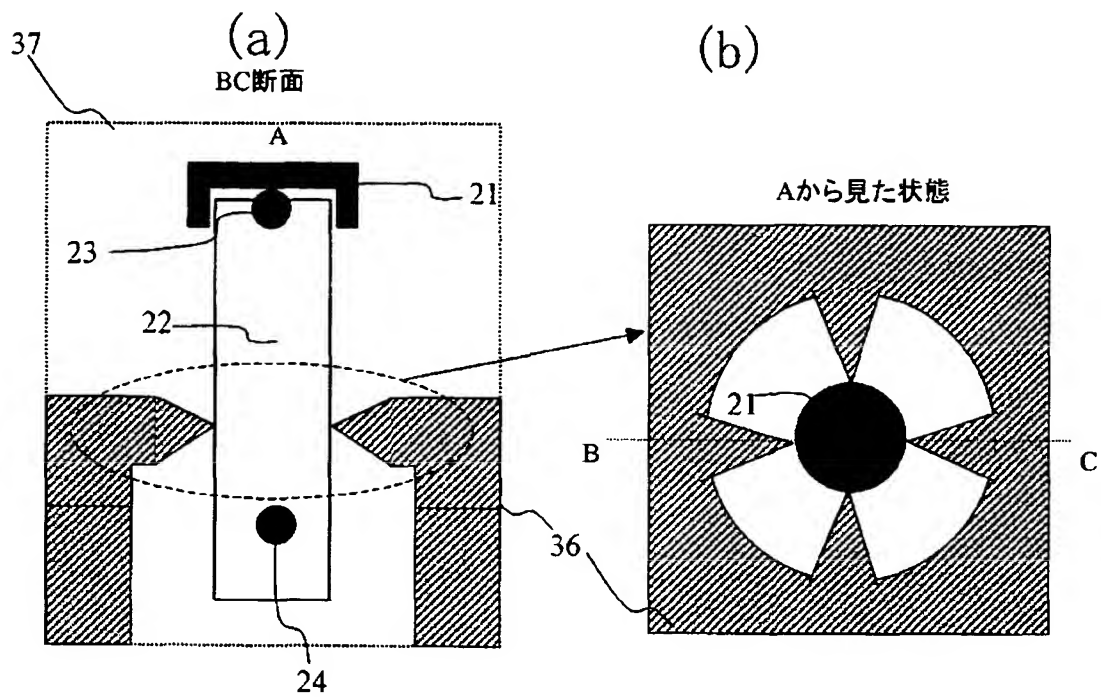


図 18



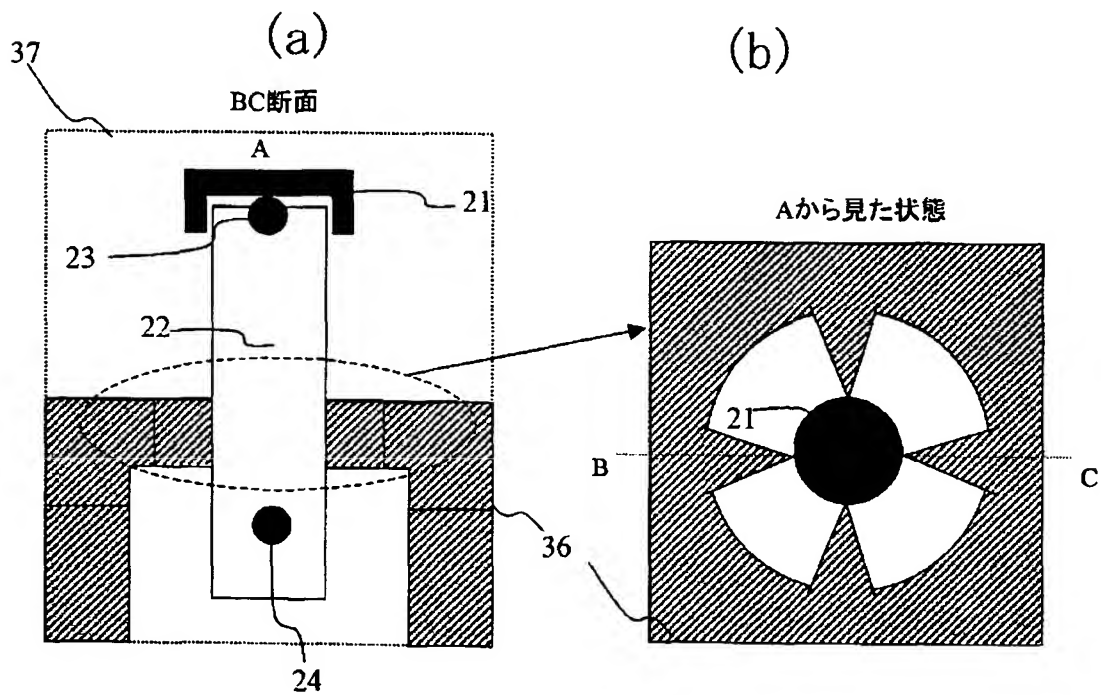
【図19】

図19



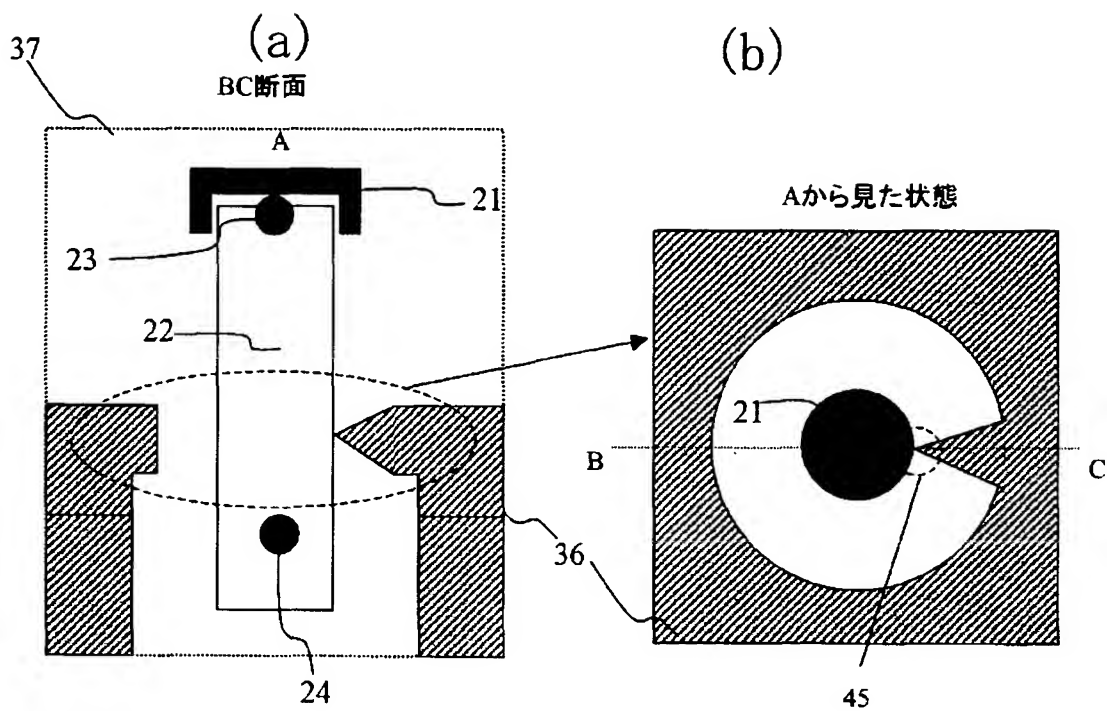
【図20】

図20



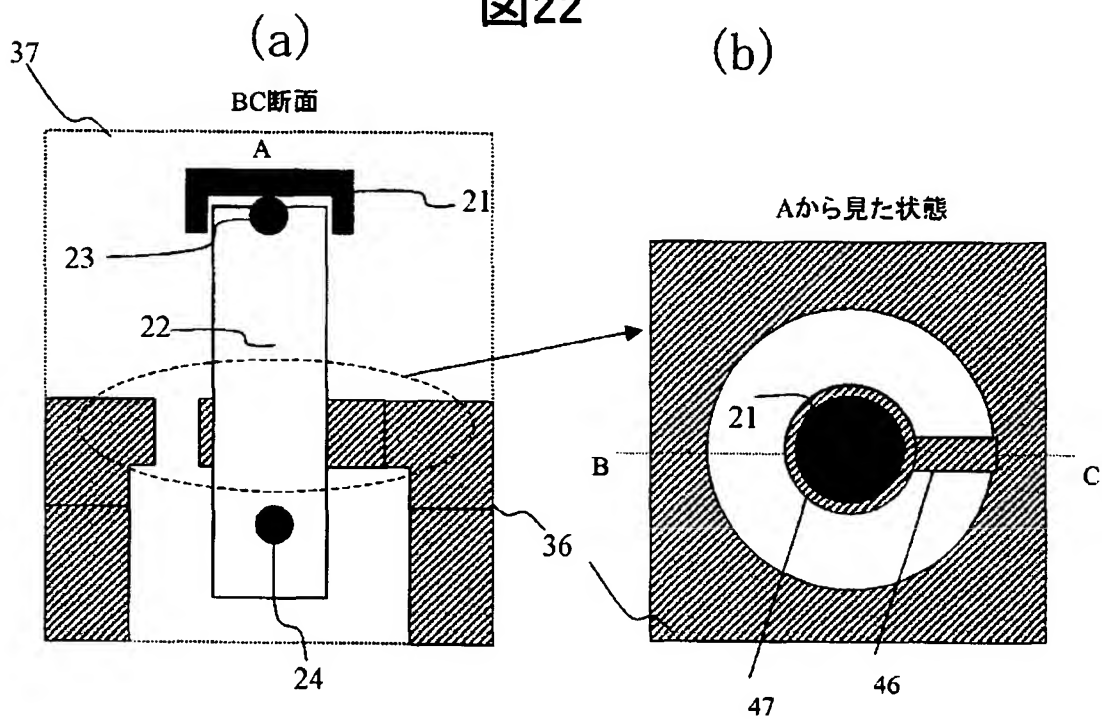
【図 2 1】

図21



【図 2 2】

図22



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 温度測定に基づいて無侵襲に血糖値測定を行う。

【解決手段】 熱量を計測するための温度測定部分に断熱構造を採り入れ、無侵襲血糖値測定値を血中酸素飽和度と血流量で補正することにより測定データの安定化を図る。

【効果】 測定精度を高めることが出来る。

【選択図】 図 2

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 9 5 4 5 5
受付番号	5 0 3 0 1 1 4 9 9 8 6
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0 0 9 0
作成日	平成 1 5 年 7 月 1 4 日

＜認定情報・付加情報＞

【提出日】 平成15年 7月11日

特願 2 0 0 3 - 1 9 5 4 5 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 5 1 0 8]

1 . 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 3 1 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区神田駿河台 4 丁目 6 番地

氏 名 株式会社日立製作所